

**EVALUASI EFEKTIVITAS KOMBINASI OBAT DALAM  
PENATALAKSANAAN HIPERKALEMIA PADA PASIEN PENYAKIT  
GINJAL KRONIS  
(Penelitian Dilakukan di RSUD Dr. Saiful Anwar dan RS Lavalette  
Malang)**

**TUGAS AKHIR**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi**



**Oleh:**

**Ni Luh Putu Gita Asriyanti  
NIM 155070501111026**

**PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS BRAWIJAYA  
MALANG  
2019**

**HALAMAN PENGESAHAN**

**TUGAS AKHIR**

**EVALUASI EFEKTIVITAS KOMBINASI OBAT DALAM  
PENATALAKSANAAN HIPERKALEMIA PADA PASIEN PENYAKIT  
GINJAL KRONIS  
(Penelitian Dilakukan di RSUD Dr. Saiful Anwar dan RS Lavalette  
Malang)**

**Oleh:**

**Ni Luh Putu Gita Asriyanti  
NIM 155070501111026**

Telah diuji pada  
Hari : Kamis  
Tanggal : 4 Juli 2019  
dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji I

Rudy Salam, S.Farm., M.Biomed., Apt.  
NIK. 2009128506121001

Pembimbing I/Penguji II

Pembimbing II/Penguji III

Ema Pristi Yunita, S.Farm., M.Farm.Klin., Apt.  
NIK. 2012058602282001

Dr. dr. Atma Gunawan, SpPD.KGH  
NIP. 19651005 199503 1 004

Mengetahui,  
Ketua Program Studi Sarjana Farmasi

Alvan Febrian Shalas, M.Farm., Apt.  
NIK. 2011068502181001

## PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ni Luh Putu Gita Asriyanti

NIM : 155070501111026

Program Studi: Program Studi Sarjana Farmasi

Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis ini benar-benar hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya. Apabila di kemudian hari dapat dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini adalah hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 1 Juli 2019

Yang membuat pernyataan,

  
  
(Ni Luh Putu Gita Asriyanti)  
NIM. 155070501111026

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Ida Sang Hyang Widhi Wasa/Tuhan Yang Maha Esa karena berkat dan rahmatNya penulisan skripsi berjudul “Evaluasi Efektivitas Kombinasi Obat dalam Penatalaksanaan Hiperkalemia pada Pasien Penyakit Ginjal Kronis (Penelitian Dilakukan di RSUD Dr. Saiful Anwar Dan RS Lavalette Malang)” dapat diselesaikan dengan sebaik-baiknya.

Penulisan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak, baik moral maupun material. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Alvan Febrian Shalas, M.Farm., Apt. selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
2. Hananditia Rachma P., S.Farm., M.Farm.Klin., Apt. selaku PJMK Tugas Akhir Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
3. Ema Pristi Yunita, S.Farm., M.Farm.Klin., Apt. sebagai pembimbing pertama yang selalu menyediakan waktunya untuk membimbing, memberikan arahan dan masukan yang terbaik serta mendampingi penulis selama penulisan skripsi ini.
4. Dr. dr. Atma Gunawan, SpPD.KGH sebagai pembimbing kedua yang telah bersedia membimbing, memberikan arahan dan masukan yang terbaik, serta mendampingi penulis selama penelitian berlangsung.
5. Rudy Salam, S.Farm., M.Biomed., Apt. selaku penguji yang telah memberikan arahan untuk melengkapi penulisan skripsi ini.

6. Ayuk Lawuningtyas Hariadini, M.Farm., Apt. selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan masukan untuk keberhasilan akademik selama menempuh pendidikan sarjana.
7. Segenap dosen Program Studi Sarjana Farmasi yang telah mengajarkan penulis banyak ilmu pengetahuan sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan sarjana.
8. Laboran dan tata usaha yang telah membantu kemudahan praktikum dan administrasi penulis selama perkuliahan.
9. Segenap jajaran RSUD Dr. Saiful Anwar dan segenap jajaran RS Lavalette yang telah memberikan kesempatan penulis melaksanakan penelitian.
10. Ibu Heldi beserta seluruh staf Pendidikan dan Penelitian, seluruh bagian Instalasi Rawat Inap I dan Rekam Medis RSUD Dr. Saiful Anwar yang telah membantu penulis selama penelitian.
11. Bapak Simson dan Ibu Yayuk selaku Kepala Rekam Medis RS Lavalette beserta seluruh staf yang telah membantu penulis selama penelitian di RS Lavalette.
12. Bapak I Kadek Wigama dan Ibu Ni Made Sukasari, orang tua terkasih yang tiada hentinya memanjatkan doa dan memberikan restu serta dukungan moril dan materiil kepada penulis demi mencapai hasil terbaik.
13. Romo Daru dan Ibu Putri yang selalu memberikan berkat dan restunya demi kesuksesan penulis.
14. I Nyoman Dwitya Adhyatma Nugraha, adik tersayang yang mengingatkan penulis untuk menyelesaikan skripsi dengan sesegera mungkin.
15. Wak Luh Mami dan seluruh keluarga besar di Bali yang selalu memberikan doa, semangat dan dukungan dalam berbagai bentuk.

16. I Made Vega Anjarcika, teman paling dekat, teman seperjuangan meraih mimpi *since* 2003 yang selalu memberikan semangat dari jauh.
17. Diah dan Cok Wik, teman-teman kost GS L117 yang selalu menjadi tempat penulis berbagi suka maupun duka dan memberi penghiburan selama penyusunan skripsi ini.
18. Made Mardika Dwi Parnadi yang selalu membantu kesulitan penulis dan bersedia mendengarkan keluh kesah penulis.
19. Teman-teman seperjuangan dan seperantuan "*The Bali's*" (Diah, Wulan, Junita, Wulan, Melda, Rima, Ila, Ramendra).
20. Teman-teman "Farmasi B 2015", terimakasih atas segala cerita bersama kalian. Akan merindukan "Sarimi".
21. Teman-teman seangkatan Farmasi 2015 "Phyretrin", terimakasih atas segala perjuangan dan pengorbanan yang telah diajarkan kepada penulis.
22. Teman-teman satu dosen pembimbing sebagai teman bertukar pikiran dan berbagi semangat, Anindhita, Saffana, dan Puji.
23. Semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan tugas akhir ini yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa tugas akhir ini masih jauh dari kata sempurna baik dari segi penyusunan maupun penulisan. Oleh karena itu, penulis membuka diri untuk segala masukan yang membangun. Harapan penulis semoga tugas akhir ini dapat bermanfaat.

Malang, Juli 2019

Penulis

## ABSTRAK

Asriyanti, Ni Luh Putu Gita. 2019. **Evaluasi Efektivitas Kombinasi Obat dalam Penatalaksanaan Hiperkalemia pada Pasien Penyakit Ginjal Kronis (Penelitian Dilakukan di RSUD Dr. Saiful Anwar Dan RS Lavalette Malang)**. Tugas Akhir, Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Ema Pristi Yunita, S.Farm., M.Farm.Klin., Apt. , (2) Dr. dr. Atma Gunawan, SpPD.KGH

Penyakit ginjal kronis (PGK) menyebabkan komplikasi hiperkalemia. Hiperkalemia merupakan kondisi kadar kalium serum di atas batas normal, yaitu  $> 5,0$  mmol/L. Penanganan hiperkalemia di fasilitas kesehatan menggunakan kombinasi obat. Kombinasi obat diperlukan dalam mengatasi hiperkalemia karena terdapat beberapa tujuan terapi yang harus dicapai. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas penggunaan kombinasi obat dalam penatalaksanaan hiperkalemia pada pasien PGK dengan hiperkalemia. Penelitian ini menggunakan rancangan observasional analitik dengan sumber data sekunder berupa rekam medis pasien PGK dengan hiperkalemia di RSUD Dr. Saiful Anwar dan RS Lavalette Malang. Sejumlah 78 data koreksi hiperkalemia dari 47 pasien dikumpulkan secara retrospektif dan prospektif dari tahun 2017-2019 dengan metode pengambilan sampel *simple random sampling*. Hasil penelitian menunjukkan kombinasi obat yang paling banyak digunakan adalah kombinasi kalsium glukonat, Actrapid® HM, dan D40% (47 data; 60,2%). Kombinasi obat kalsium glukonat, Actrapid® HM, dan D40% ( $\Delta p = 0,62$  mmol/L); kalsium glukonat, Actrapid® HM, D40%, dan Ventolin® Nebules ( $\Delta p = 0,72$  mmol/L); serta kalsium glukonat, NovoRapid®, dan D40%® ( $\Delta p = 1,03$  mmol/L) mampu menurunkan kadar kalium serum dan penurunannya signifikan secara statistik ( $p < 0,05$ ). Kombinasi obat kalsium glukonat, Humulin® R, dan D40% ( $\Delta p = 0,84$  mmol/L) mampu menurunkan kadar kalium serum tetapi penurunannya tidak signifikan secara statistik ( $p > 0,05$ ). Hasil perbandingan keempat kelompok kombinasi obat adalah tidak ada kombinasi obat yang paling efektif dibandingkan dengan lainnya ( $p > 0,05$ ). Efektivitas keempat kelompok kombinasi obat adalah sama.

Kata kunci: efektivitas, hiperkalemia, kadar kalium, kombinasi obat

## ABSTRACT

Asriyanti, Ni Luh Putu Gita. 2019. **Evaluation of Effectiveness of Drug Combinations in the Management of Hyperkalemia in Patients with Chronic Kidney Disease (Research Conducted at the RSUD Dr. Saiful Anwar Dan RS Lavalette Malang)**. Final Assignment, Bachelor of Pharmacy Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisors: (1) Ema Pristi Yunita, S.Farm., M.Farm.Klin., Apt. , (2) Dr. dr. Atma Gunawan, SpPD.KGH

Chronic kidney disease (CKD) causes complications of hyperkalemia. Hyperkalemia is a condition of serum potassium level above the normal range, which is  $> 5.0$  mmol/L. Management of hyperkalemia in health facilities use a combination of drugs. Drug combinations are needed in dealing with hyperkalemia because there are several therapeutic goals that must be achieved. This study aims to determine the effectiveness of the use of drug combinations in management of hyperkalemia in CKD patients with hyperkalemia. This study used an observational analytic design with secondary data sources in the form of medical records of CKD patients with hyperkalemia in RSUD Dr. Saiful Anwar and RS Lavalette Malang. Total of 78 hyperkalemia correction data from 47 patients was collected retrospectively and prospectively from 2017-2019 used simple random sampling method. The results showed that the most widely used was a combination of calcium gluconate, Actrapid® HM, and D40% (47 data; 60.2%). The drug combinations of calcium gluconate, Actrapid® HM, and D40% ( $\Delta p = 0.62$  mmol/L); calcium gluconate, Actrapid® HM, D40%, and Ventolin® Nebules ( $\Delta p = 0.72$  mmol/L); and calcium gluconate, NovoRapid®, and D40% ® ( $\Delta p = 1.03$  mmol/L) can reduce serum potassium levels and the decrease is statistically significant ( $p < 0.05$ ). The drug combination of calcium gluconate, Humulin® R, and D40% ( $\Delta p = 0.84$  mmol/L) was able to reduce serum potassium levels but the decrease was not statistically significant ( $p > 0.05$ ). The result of the comparison of the four-drug combination groups was there was no drug combination that was the most effective compared to the others ( $p > 0.05$ ). The effectiveness of the four groups of drug combinations is similar.

Keywords: effectiveness, hyperkalemia, potassium levels, drug combinations



## DAFTAR ISI

	Halaman
Judul.....	i
Halaman Pengesahan .....	ii
Pernyataan Keaslian Tulisan .....	iii
Kata Pengantar.....	iv
Abstrak .....	vii
Abstract .....	viii
Daftar Isi .....	ix
Daftar Tabel.....	xii
Daftar Gambar .....	xiii
Daftar Lampiran .....	xiv
Daftar Singkatan .....	xv

### BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.3.1 Tujuan Umum .....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian .....	4
1.4.1 Manfaat Akademik .....	5
1.4.2 Manfaat Praktis .....	5

### BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Penyakit Ginjal Kronis .....	6
2.1.1 Definisi Penyakit Ginjal Kronis .....	6
2.1.2 Etiologi Penyakit Ginjal Kronis .....	6
2.1.3 Patofisiologi Penyakit Ginjal Kronis.....	7
2.1.4 Komplikasi Penyakit Ginjal Kronis.....	7
2.2 Hiperkalemia .....	8
2.2.1 Definisi Hiperkalemia .....	8
2.2.2 Etiologi Hiperkalemia .....	9
2.2.3 Patofisiologi Hiperkalemia pada PGK.....	11
2.2.4 Manifestasi Klinis Hiperkalemia.....	11
2.2.5 Patofisiologi Aritmia pada Hiperkalemia .....	12
2.2.6 Penatalaksanaan Hiperkalemia.....	13
2.3 Kalsium Glukonat dan Kalsium Klorida.....	15
2.4 Hipertonik Salin .....	16
2.5 Insulin .....	16
2.6 Albuterol/Salbutamol .....	16
2.7 Natrium Bikarbonat .....	17
2.8 Furosemid.....	17

2.9	Polistiren Sulfonat .....	18
2.10	Patiromer .....	18
2.11	Hemodialisis.....	19

### **BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN**

3.1	Kerangka Konsep Penelitian .....	20
3.2	Penjelasan Kerangka Konsep Penelitian.....	21
3.3	Hipotesis Penelitian.....	22

### **BAB 4 METODE PENELITIAN**

4.1	Rancangan Penelitian .....	23
4.2	Populasi dan Sampel .....	23
4.2.1	Populasi .....	23
4.2.2	Sampel .....	23
4.2.3	Kriteria Inklusi .....	23
4.2.4	Kriteria Eksklusi .....	24
4.3	Besar Sampel .....	24
4.4	Variabel Penelitian .....	25
4.4.1	Variabel Terikat.....	25
4.4.2	Variabel Bebas.....	25
4.5	Lokasi dan Waktu Penelitian .....	25
4.6	Bahan dan Alat/Instrumen Penelitian .....	25
4.6.1	Alat Pengolahan Data .....	25
4.6.2	Rekam Medis.....	25
4.6.3	Lembar Pengumpulan Data .....	26
4.7	Definisi Istilah/Operasional.....	26
4.8	Prosedur Penelitian.....	27
4.8.1	Prosedur Operasional .....	27
4.8.2	Prosedur Pengambilan Sampel.....	27
4.9	Analisis Data .....	27

### **BAB 5 HASIL PENELITIAN**

5.1	Hasil Penelitian .....	29
5.1.1	Data Demografi.....	29
5.1.2	Rerata Perubahan Kadar Kalium Serum Pasien .....	32
5.2	Analisis Data .....	32
5.2.1	Perbandingan Kadar Kalium Serum Sebelum dan Setelah Koreksi Hiperkalemia .....	32
5.2.2	Perbandingan Perubahan Kadar Kalium Serum antar Kelompok Kombinasi Obat.....	34

### **BAB 6 PEMBAHASAN**

6.1	Pembahasan Hasil Penelitian .....	36
6.1.1	Distribusi Pasien berdasarkan Jenis Kelamin.....	36

6.1.2 Distribusi Pasien Berdasarkan Usia .....	37
6.1.3 Kombinasi Obat untuk Hiperkalemia .....	38
6.1.4 Hasil Uji Beda Kombinasi Obat untuk Hiperkalemia terhadap Kadar Kalium Serum Pasien .....	39
6.1.4.1 Perbandingan Kadar Kalium Serum Sebelum dan Setelah Koreksi Hiperkalemia .....	39
6.1.4.2 Perbandingan Perubahan Kadar Kalium Serum antar Kelompok Kombinasi Obat untuk Hiperkalemia .....	44
6.2 Implikasi terhadap Bidang Kefarmasian .....	45
<b>BAB 7 PENUTUP</b>	
7.1 Kesimpulan .....	47
7.2 Saran .....	47
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>48</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>53</b>

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Pengobatan Hiperkalemia .....	14
Tabel 5.1 Distribusi Pasien berdasarkan Demografi .....	30
Tabel 5.2 Rerata Perubahan Kadar Kalium Serum Masing-Masing Kelompok Kombinasi Obat .....	32
Tabel 5.3 Hasil Uji Normalitas pada Kadar Kalium Serum Sebelum dan Setelah Koreksi Hiperkalemia .....	33
Tabel 5.4 Hasil Uji T Berpasangan pada Kadar Kalium Serum Sebelum dan Setelah Koreksi Hiperkalemia .....	33
Tabel 5.5 Hasil Uji Normalitas pada Perubahan Kadar Kalium Serum Antar Kelompok Kombinasi Obat .....	34
Tabel 5.6 Hasil Uji <i>One Way ANOVA</i> pada Perubahan Kadar Kalium Serum antar Kelompok Kombinasi Obat .....	35

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian .....	20
Gambar 5.1 Persentase Jenis Kelamin Pasien PGK dengan Hiperkalemia .....	31
Gambar 5.2 Persentase Usia Pasien PGK dengan Hiperkalemia .....	31
Gambar 5.3 Persentase Jenis Kelamin Pasien PGK dengan Hiperkalemia .....	31

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Surat Pernyataan Laik Etik dari Komisi Etik Kesehatan RSUD Dr. Saiful Anwar .....	53
Lampiran 2 Surat Pernyataan Laik Etik dari Komisi Etik Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya .....	54
Lampiran 3 Surat Izin Penelitian di RSUD Dr. Saiful Anwar .....	55
Lampiran 4 Surat Izin Pengambilan Data dan Penelitian di RS Lavalette Malang .....	56
Lampiran 5 Data Hasil Penelitian .....	57
Lampiran 6 Hasil Uji Statistik .....	61

## DAFTAR SINGKATAN

ACE	: <i>Angiotensin Converting Enzyme</i>
AIDS	: <i>Acquired Immuno Deficiency Syndrome</i>
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
ARB	: <i>Angiotensin Receptor Blocker</i>
BPOM	: Badan Pengawasan Obat dan Makanan
cAMP	: <i>Cyclic Adenosine Monophosphate</i>
D40%	: Dekstrosa 40%
D5W	: <i>Dextrose 5% in Water</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EKG	: Elektrokardiografi
ESA	: <i>Erythropoiesis Stimulating Agent</i>
ESRD	: <i>End Stage Renal Disease</i>
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
IRS-1	: <i>Insulin Receptor Substrate Protein</i>
IV	: Intravena
LFG	: Laju Filtrasi Glomerulus
Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPase	: Natrium-Kalium Adenosin Trifosfatase
NS	: <i>Normal Saline</i>
OAINS	: Obat Anti Inflamasi Nonsteroid
PDK1	: 3-Phosphoinositide–Dependent Protein Kinase-1
PGK	: Penyakit Ginjal Kronis
PI3-K	: <i>Phosphatidylinositol 3-Kinase</i>
PKA	: Protein Kinase atipikal A
PKC	: Protein Kinase atipikal C

RAA	: <i>Renin Angiotensin Aldostreron</i>
RS	: Rumah Sakit
RSUD	: Rumah Sakit Umum Daerah
SPSS	: <i>Statistical Product and Service Solutions</i>
TLS	: <i>Tumor Lysis Syndrome</i>



## ABSTRAK

Asriyanti, Ni Luh Putu Gita. 2019. **Evaluasi Efektivitas Kombinasi Obat dalam Penatalaksanaan Hiperkalemia pada Pasien Penyakit Ginjal Kronis (Penelitian Dilakukan di RSUD Dr. Saiful Anwar Dan RS Lavalette Malang)**. Tugas Akhir, Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Ema Pristi Yunita, S.Farm., M.Farm.Klin., Apt. , (2) Dr. dr. Atma Gunawan, SpPD.KGH

Penyakit ginjal kronis (PGK) menyebabkan komplikasi hiperkalemia. Hiperkalemia merupakan kondisi kadar kalium serum di atas batas normal, yaitu  $> 5,0$  mmol/L. Penanganan hiperkalemia di fasilitas kesehatan menggunakan kombinasi obat. Kombinasi obat diperlukan dalam mengatasi hiperkalemia karena terdapat beberapa tujuan terapi yang harus dicapai. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas penggunaan kombinasi obat dalam penatalaksanaan hiperkalemia pada pasien PGK dengan hiperkalemia. Penelitian ini menggunakan rancangan observasional analitik dengan sumber data sekunder berupa rekam medis pasien PGK dengan hiperkalemia di RSUD Dr. Saiful Anwar dan RS Lavalette Malang. Sejumlah 78 data koreksi hiperkalemia dari 47 pasien dikumpulkan secara retrospektif dan prospektif dari tahun 2017-2019 dengan metode pengambilan sampel *simple random sampling*. Hasil penelitian menunjukkan kombinasi obat yang paling banyak digunakan adalah kombinasi kalsium glukonat, Actrapid® HM, dan D40% (47 data; 60,2%). Kombinasi obat kalsium glukonat, Actrapid® HM, dan D40% ( $\Delta p = 0,62$  mmol/L); kalsium glukonat, Actrapid® HM, D40%, dan Ventolin® Nebules ( $\Delta p = 0,72$  mmol/L); serta kalsium glukonat, NovoRapid®, dan D40%® ( $\Delta p = 1,03$  mmol/L) mampu menurunkan kadar kalium serum dan penurunannya signifikan secara statistik ( $p < 0,05$ ). Kombinasi obat kalsium glukonat, Humulin® R, dan D40% ( $\Delta p = 0,84$  mmol/L) mampu menurunkan kadar kalium serum tetapi penurunannya tidak signifikan secara statistik ( $p > 0,05$ ). Hasil perbandingan keempat kelompok kombinasi obat adalah tidak ada kombinasi obat yang paling efektif dibandingkan dengan lainnya ( $p > 0,05$ ). Efektivitas keempat kelompok kombinasi obat adalah sama.

Kata kunci: efektivitas, hiperkalemia, kadar kalium, kombinasi obat

## ABSTRACT

Asriyanti, Ni Luh Putu Gita. 2019. **Evaluation of Effectiveness of Drug Combinations in the Management of Hyperkalemia in Patients with Chronic Kidney Disease (Research Conducted at the RSUD Dr. Saiful Anwar Dan RS Lavalette Malang)**. Final Assignment, Bachelor of Pharmacy Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisors: (1) Ema Pristi Yunita, S.Farm., M.Farm.Klin., Apt. , (2) Dr. dr. Atma Gunawan, SpPD.KGH

Chronic kidney disease (CKD) causes complications of hyperkalemia. Hyperkalemia is a condition of serum potassium level above the normal range, which is  $> 5.0$  mmol/L. Management of hyperkalemia in health facilities use a combination of drugs. Drug combinations are needed in dealing with hyperkalemia because there are several therapeutic goals that must be achieved. This study aims to determine the effectiveness of the use of drug combinations in management of hyperkalemia in CKD patients with hyperkalemia. This study used an observational analytic design with secondary data sources in the form of medical records of CKD patients with hyperkalemia in RSUD Dr. Saiful Anwar and RS Lavalette Malang. Total of 78 hyperkalemia correction data from 47 patients was collected retrospectively and prospectively from 2017-2019 used simple random sampling method. The results showed that the most widely used was a combination of calcium gluconate, Actrapid® HM, and D40% (47 data; 60.2%). The drug combinations of calcium gluconate, Actrapid® HM, and D40% ( $\Delta p = 0.62$  mmol/L); calcium gluconate, Actrapid® HM, D40%, and Ventolin® Nebules ( $\Delta p = 0.72$  mmol/L); and calcium gluconate, NovoRapid®, and D40% ® ( $\Delta p = 1.03$  mmol/L) can reduce serum potassium levels and the decrease is statistically significant ( $p < 0.05$ ). The drug combination of calcium gluconate, Humulin® R, and D40% ( $\Delta p = 0.84$  mmol/L) was able to reduce serum potassium levels but the decrease was not statistically significant ( $p > 0.05$ ). The result of the comparison of the four-drug combination groups was there was no drug combination that was the most effective compared to the others ( $p > 0.05$ ). The effectiveness of the four groups of drug combinations is similar.

Keywords: effectiveness, hyperkalemia, potassium levels, drug combinations

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Salah satu organ penting bagi tubuh manusia adalah ginjal yang berperan dalam metabolisme, menyaring, dan mengeluarkan zat-zat sisa metabolisme tubuh (ekskresi). Ginjal juga berfungsi menjaga keseimbangan cairan serta elektrolit dalam darah. Ginjal dapat mengalami kondisi patologis, salah satunya adalah penyakit ginjal kronis. Penyakit ginjal kronis (PGK) adalah kelainan pada struktur atau fungsi ginjal selama 3 bulan atau lebih. Kelainan struktur ginjal berlangsung progresif dan tidak dapat kembali ke keadaan semula. Kelainan struktur dan fungsi ginjal ditandai dengan kerusakan ginjal dan/atau penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) kurang dari 60 mL/menit/1,73 m<sup>2</sup> selama 3 bulan lebih. (Kidney Disease Improving Global Outcomes, 2013).

PGK sebagai masalah kesehatan dunia memiliki prevalensi sebesar 13,4% berdasarkan *hasil systematic review* dan *meta analysis* (Hill *et al.*, 2016). Hasil studi *Global Burden of Disease* tahun 2015 menyebutkan, PGK menduduki peringkat ke-17 penyebab kematian di dunia dengan peningkatan 18,4% sejak 2005 (Wang *et al.*, 2016). Prevalensi PGK menurut karakteristik di Indonesia didapatkan dari hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas), *Indonesian Renal Registry* (IRR), dan sumber data lain. Hasil Rikesdas 2013 menunjukkan populasi umur ≥ 15 tahun yang terdiagnosis PGK sebesar 0,2%. Data tersebut adalah data orang yang terdiagnosis PGK dimana di Indonesia PGK baru terdiagnosis pada tahap lanjut dan akhir. Perawatan penyakit ginjal sendiri menduduki peringkat kedua pembiayaan terbesar dari BPJS kesehatan setelah penyakit jantung (Infodatin, 2017).

PGK menyebabkan komplikasi gangguan keseimbangan elektrolit. Keseimbangan elektrolit yang terganggu dapat ditandai dengan meningkatnya kadar kalium serum (hiperkalemia). Sebesar 90–95% dari diet kalium harian dikeluarkan oleh ginjal dan hanya 5–10% yang dikeluarkan melalui usus. Oleh karena itu, ginjal memiliki peranan besar dalam menjaga keseimbangan kalium (homeostasis kalium). Hiperkalemia merupakan kondisi kadar kalium serum di atas batas normal yaitu  $> 5,0$ ;  $> 5,5$ ; atau  $> 6,0$  mmol/L (National Kidney Foundation, 2014).

Pasien PGK memiliki risiko tinggi mengalami hiperkalemia ketika LFG  $< 15$  mL/menit. Risiko hiperkalemia meningkat seiring dengan menurunnya LFG. Selain LFG rendah, terdapat faktor predisposisi lain yang menyebabkan kadar kalium serum meningkat. Faktor predisposisi untuk hiperkalemia pada PGK melibatkan peningkatan asupan kalium, redistribusi seluler abnormal, memburuknya kemampuan untuk mengeluarkan kalium atau kombinasi dari ketiganya (Kovesdy, 2017).

Sebanyak 98% kalium berada di intraseluler dan hanya 2% yang berada di ekstraseluler. Kelainan pada kadar kalium plasma akan menimbulkan manifestasi pada jaringan yang mudah tereksitasi, seperti jantung (Palmer dan Clegg, 2017). Kadar kalium serum dan keseimbangan antara kadar kalium intraseluler dan ekstraseluler berperan penting dalam elektrofisiologi normal membran sel. Hiperkalemia dapat mengakibatkan gangguan elektrofisiologi jantung karena kalium berperan penting dalam kontraksi otot jantung. Gangguan elektrofisiologi jantung meliputi penurunan potensial membran istirahat miokardia, peningkatan depolarisasi jantung, ketidakstabilan miokardia, dan abnormalitas sistem konduksi yang pada akhirnya menyebabkan aritmia (Kovesdy, 2017).

Hiperkalemia menjadi kondisi medis yang serius karena menyebabkan aritmia. Aritmia jantung dapat memicu terjadinya kematian jantung mendadak yang mengakibatkan kematian. Prevalensi hiperkalemia lebih tinggi pada pasien PGK (40-50%) dibandingkan dengan populasi umum (2-3%). Selain itu, kejadian hiperkalemia pada pasien PGK dapat meningkatkan kemungkinan angka kematian, sehingga harus ditangani dengan tepat (National Kidney Foundation, 2014).

Pengobatan yang efektif untuk mengatasi hiperkalemia pada pasien PGK sangat diperlukan karena peningkatan kadar kalium serum berkorelasi dengan keparahan fungsi ginjal dan peningkatan angka kematian. Tujuan dari pengobatan hiperkalemia adalah untuk mencegah konduksi jantung yang berpotensi mengancam jiwa, memindahkan kalium ekstraseluler ke dalam sel, dan mengeluarkan kelebihan kalium dari tubuh. Beberapa terapi dalam penatalaksanaan hiperkalemia diantaranya kalsium glukonat, kalsium klorida, insulin dengan dekstrosa 50%, albuterol, natrium bikarbonat, furosemid, resin penukar ion, dan hemodialisis (National Kidney Foundation, 2015).

Penanganan hiperkalemia di fasilitas kesehatan tidak hanya menggunakan obat tunggal, melainkan kombinasi obat. Kombinasi obat diperlukan dalam mengatasi hiperkalemia karena terdapat beberapa tujuan terapi yang harus dicapai. Salah satu contohnya adalah pemberian kombinasi insulin dan dekstrosa 40% (Utami, 2015). Penggunaan insulin regular sebagai terapi hiperkalemia merupakan bentuk penggunaan obat di luar indikasi yang tertera dalam label, belum mendapat persetujuan badan atau lembaga yang berwenang (*off-label*) (Dresser dan Frader, 2009).

Indikasi insulin yang telah diakui FDA maupun BPOM dan tertera dalam label adalah sebagai terapi diabetes mellitus tipe 1 dan tipe 2 serta ketoasidosis diabetes. Namun, insulin memiliki mekanisme lain yang dapat meningkatkan permeabilitas sel terhadap kalium. Hasilnya insulin dapat meningkatkan gerakan intraseluler kalium dan menstimulasi kalium ekstraseluler masuk ke intraseluler, sehingga kadar kalium serum menurun (American Pharmacists Association, 2009). Sebuah penelitian menyebutkan kombinasi dosis insulin IV sebanyak 10 unit ditambah 25 g dekstrosa dapat menurunkan kadar darah kalium 1 mmol/L dalam 10-20 menit dan efeknya berlangsung sekitar 4-6 jam (Li dan Vijayan, 2014).

Namun, sejauh ini belum banyak data yang menilai efektivitas kombinasi obat hiperkalemia. Untuk itu pada penelitian ini dilakukan penilaian efektivitas kombinasi obat dalam penatalaksanaan hiperkalemia pada pasien PGK agar hasil yang didapatkan sesuai target terapi.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Permasalahan dalam penelitian ini adalah bagaimana efektivitas kombinasi obat untuk hiperkalemia pada pasien PGK dengan hiperkalemia?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui efektivitas penggunaan kombinasi obat dalam penatalaksanaan hiperkalemia pada pasien PGK dengan hiperkalemia.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui gambaran penggunaan kombinasi obat dalam penatalaksanaan hiperkalemia pada pasien PGK.

2. Mengetahui efektivitas penggunaan kombinasi obat berdasarkan perbaikan kadar kalium serum pada pasien PGK dengan hiperkalemia.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1 Manfaat Akademik**

1. Sebagai dasar mengembangkan penelitian mengenai efektivitas kombinasi obat dalam penatalaksanaan pasien penyakit ginjal kronis dengan hiperkalemia.
2. Sebagai data penunjang teori dalam pemilihan terapi untuk penatalaksanaan hiperkalemia pada pasien PGK dengan komplikasi hiperkalemia.

##### **1.4.2 Manfaat Praktis**

1. Bagi tenaga kesehatan dapat memberikan gambaran obat hiperkalemia dan dijadikan pertimbangan pemilihan terapi hiperkalemia pada pasien PGK.
2. Memberikan pengetahuan terkait efektivitas penggunaan kombinasi obat dalam penatalaksanaan PGK dengan hiperkalemia. Oleh karena itu, penelitian ini dapat dimanfaatkan sebagai sarana evaluasi penggunaan obat pada pasien.

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Penyakit Ginjal Kronis**

##### **2.1.1 Definisi Penyakit Ginjal Kronis**

Penyakit ginjal kronis adalah kelainan pada struktur atau fungsi ginjal selama 3 bulan atau lebih. Karakteristik PGK adalah penurunan fungsi ginjal progresif berujung pada kerusakan nefron yang tidak dapat kembali ke keadaan semula. PGK ditandai dengan penurunan LFG kurang dari 60 mL/menit/1,73 m<sup>2</sup> selama 3 bulan lebih. Penanda lainnya adalah adanya satu atau lebih dari kondisi albuminuria, kelainan sedimen urin, gangguan elektrolit dan kelainan lain yang disebabkan kelainan tubular, kelainan struktur dilihat dari studi histologi dan pencitraan, dan riwayat transplantasi ginjal (Kidney Disease Improving Global Outcomes, 2013).

##### **2.1.2 Etiologi Penyakit Ginjal Kronis**

PGK paling sering terjadi akibat hilangnya fungsi nefron yang disebabkan oleh penyakit ginjal primer, komplikasi sekunder penyakit sistemik tertentu, atau kejadian akut yang menyebabkan kerusakan permanen pada ginjal. Penyebab utama *end stage renal disease* (ESRD) atau stadium akhir penyakit ginjal adalah diabetes mellitus (44%), hipertensi (27%), dan glomerulonefritis kronis (8%). Kejadian PGK dengan diabetes banyak terjadi pada penduduk asli Amerika, orang kulit hitam dan Hispanik. Hipertensi juga sebab paling umum pada orang kulit hitam. Berbagai penyebab lain ESRD seperti, sistitis ginjal, gangguan urologi, dan nefropati AIDS (Koda-Kimble *et al.*, 2009).



### **2.1.3 Patofisiologi Penyakit Ginjal Kronis**

Perkembangan penyakit ginjal pada PGK sampai ESRD umumnya terjadi selama berbulan-bulan sampai bertahun-tahun dan dinilai oleh tingkat penurunan LFG. Kehilangan fungsi nefron yang progresif menghasilkan perubahan adaptif pada nefron yang tersisa untuk meningkatkan LFG. Kompensasi tersebut menyebabkan hipertropi dan kehilangan fungsi nefron yang tidak dapat diperbaiki akibat peningkatan tekanan glomerulus. Tidak diketahui penyebabnya, penurunan fungsi ginjal dapat terjadi pada pasien ketika LFG turun di bawah nilai “kritis”, hingga sekitar setengah dari normal. Penurunan bisa konstan atau signifikan pada pasien-pasien tertentu. Penurunan LFG lebih cepat dapat terjadi pada ras kulit hitam, laki-laki, usia yang lebih tua, dan merokok. Penyakit yang mempengaruhi seperti, penyakit ginjal hipertensi, penyakit ginjal diabetik, penyakit glomerular, dan penyakit ginjal polikistik (Koda-Kimble *et al.*, 2009).

### **2.1.4 Komplikasi Penyakit Ginjal Kronis**

PGK dapat menimbulkan berbagai komplikasi, diantaranya anemia, asidosis, hiperkalemia, dan hiperfosfatemia. Komplikasi tersebut terjadi karena kerusakan ginjal yang tidak dapat menjalankan fungsinya. Anemia terjadi karena berkurangnya produksi eritropoietin oleh ginjal, resistensi terhadap aksi ESA, dan penurunan penyerapan zat besi. Asidosis terjadi karena penurunan ekskresi asam ginjal diperparah oleh penurunan produksi bikarbonat. Ekskresi kalium di urin terganggu yang dapat menjadi hiperkalemia. Kadar fosfat serum juga meningkat disebabkan pembersihan fosfat berkurang karena fungsi ginjal menurun (The Australian Kidney Foundation, 2015).

PGK adalah satu-satunya kondisi terpenting yang menjadi predisposisi hiperkalemia. Hal tersebut dikarenakan penurunan LFG dan adanya disfungsi tubular ginjal yang mengganggu homeostasis kalium. Selain LFG rendah, pasien dengan PGK memiliki kemampuan ekskresi ginjal yang rendah, sehingga menginduksi kadar kalium serum meningkat. Risiko hiperkalemia meningkat seiring dengan menurunnya LFG. Selain LFG menurun, terdapat mekanisme lain yang menyebabkan kadar kalium serum meningkat. Mekanisme terjadinya hiperkalemia pada PGK melibatkan peningkatan asupan kalium, redistribusi seluler abnormal, memburuknya kemampuan untuk mengeluarkan kalium atau kombinasi dari ketiganya (Kovesdy, 2017).

## **2.2 Hiperkalemia**

### **2.2.1 Definisi Hiperkalemia**

Hiperkalemia didefinisikan sebagai kadar kalium serum di atas batas normal, yaitu  $> 5,0$ ;  $> 5,5$ ; atau  $> 6,0$  mmol/L. Hiperkalemia menjadi kondisi medis yang serius dikarenakan dapat menyebabkan perubahan elektrofisiologi jantung, seperti aritmia jantung. Aritmia dapat memicu terjadinya *cardiac arrest* yang merupakan penyebab kematian mendadak (National Kidney Foundation, 2014).

Tingkat keparahan hiperkalemia dapat digolongkan menjadi hiperkalemia ringan ( $5,0$ - $6,0$  mmol/L), sedang ( $6,0$ - $7,0$  mmol/L), dan berat ( $> 7,0$  mmol/L dengan perubahan EKG) (Hoskote *et al.*, 2008). Hiperkalemia ringan biasanya asimtomatik, gejala baru berkembang pada kadar serum  $6,5$  mmol/L hingga  $7$  mmol/L. Pada hiperkalemia berat dapat terjadi perubahan elektrokardiografi khas, yaitu gambaran tinggi dan meruncing pada gelombang T (T elevasi) (Rahman *et al.*, 2012).

### 2.2.2 Etiologi Hiperkalemia

#### a. Peningkatan Asupan Kalium

Hiperkalemia disebabkan oleh peningkatan asupan kalium sangat jarang terjadi pada orang dengan fungsi ginjal normal. Hal tersebut karena mekanisme ekskresi ginjal dan disposisi intraseluler sangat efisien. Peningkatan asupan kalium menjadi penting bagi pasien dengan penyakit ginjal. Sumber asupan tinggi kalium dapat berasal dari makanan dengan kalium yang sangat tinggi, seperti buah-buahan kering, rumput laut, kacang-kacangan, daging merah, bayam, kentang, tomat, brokoli, bit, wortel, dan labu. Buah-buahan yang mengandung kalium tinggi termasuk kiwi, mangga, jeruk, pisang, alpukat dan melon (Simon dan Farrell, 2017). Sumber lainnya, seperti konsumsi suplemen kalium, asupan yang mengandung kalium tinggi melalui cairan intravena terutama nutrisi parenteral total, pengganti garam (NaCl) untuk diet rendah garam, obat Penicillin G terapi kalium, transfusi darah, dan larutan kardioplegia (Lederer, 2018).

#### b. Gangguan Ekskresi Kalium

Gangguan ekskresi kalium yang disebabkan gangguan ginjal menjadi penyebab paling sering dari hiperkalemia. Hiperkalemia biasanya tidak terjadi sampai LFG < 30 mL/menit. Ekskresi kalium menurun akibat kurangnya masa nefron yang mengganggu homeostasis kalium, efek obat atau asidosis tubulus ginjal, menurunnya pengiriman natrium distal dan menurunnya laju aliran cairan tubular (Lederer, 2018). Penurunan pengiriman natrium distal dan air terjadi pada kondisi gagal jantung kongestif, sirosis, gagal ginjal akut, dan penyakit ginjal kronis. Kondisi yang menyebabkan hipoaldosteronisme, seperti insufisiensi adrenal dan hipoaldosteronisme hiporeninematik (komplikasi umum penyakit diabetes nefropati) dapat menyebabkan hiperkalemia (Viera dan Wouk, 2015).

### c. Pergeseran Kalium Intraseluler ke Ekstraseluler

Berbagai mekanisme yang menyebabkan keluarnya kalium dari sel atau menghalangi jalan masuknya dapat meningkatkan kadar kalium serum. Faktor yang mempengaruhi pergeseran kalium ke ekstraseluler diantaranya, asidosis metabolik, rabdomiolisis, hiperosmolalitas, obat-obatan tertentu, dan *tumor lysis syndrome* (TLS). Asidosis metabolik menyebabkan kalium intraseluler bergeser ke ruang ekstraseluler melalui pertukaran hidrogen ekstraselular dengan kalium intraseluler. Peningkatan osmolalitas plasma, seperti diabetes mellitus yang tidak terkontrol, membentuk gradien konsentrasi dimana kalium mengikuti air keluar dari sel. Resistensi insulin yang juga terjadi pada orang dengan diabetes, mencegah kalium memasuki sel. Setiap proses yang meningkatkan pergantian sel, seperti rabdomiolisis, TLS, atau transfusi sel darah merah, dapat menyebabkan hiperkalemia karena 98% dari total kalium tubuh adalah intraseluler (Viera dan Wouk, 2015).

### d. Hiperkalemia Diinduksi Obat

Penggunaan obat adalah penyebab umum hiperkalemia, terutama pada pasien dengan gangguan ginjal atau hipoaldosteron. Obat yang mengganggu ekskresi kalium dan pemberian kalium untuk mengobati atau mencegah hipokalemia dapat secara tidak sengaja menyebabkan hiperkalemia. Insiden hiperkalemia paling sering terjadi pada penggunaan penghambat ACE, ARB, dan diuretik hemat kalium. Obat lain yang umum digunakan yang diketahui menyebabkan hiperkalemia termasuk trimetoprim, heparin, *beta blocker*, digoksin, dan obat anti inflamasi nonsteroid (OAINS) (Viera dan Wouk, 2015).

### 2.2.3 Patofisiologi Hiperkalemia pada PGK

Ginjal memiliki peranan besar dalam menjaga keseimbangan kalium (homeostasis kalium) melalui mekanisme adaptif. Ketika asupan kalium tinggi, ekskresi kalium juga meningkat. Bahkan tidak adanya asupan kalium, ginjal tetap mengekskresikan sejumlah 10-15 mmol/hari. Pada penyakit ginjal kronis, ginjal mampu mempertahankan homeostasis kalium sampai LFG kurang dari 15-20 mL/menit. Selain itu, proporsi kalium yang diekskresi melalui usus diperkirakan meningkat, kalium diregulasi di usus besar untuk mempertahankan kadar kalium relatif normal. Namun, karena fungsi ginjal memburuk, ginjal tidak mampu menangani beban kalium. Kelebihan hanya 100-200 mmol akan meningkatkan konsentrasi kalium serum sekitar 1 mmol/L (Lederer, 2018).

Dua patofisiologi utama adalah perpindahan kalium dari intraseluler ke ekstraseluler dan gangguan ekskresi ginjal. Hiperkalemia karena ginjal terkait dengan kecacatan fungsi mineralokortikoid atau ketidakmampuan tubular intrinsik untuk mensekresikan kalium. Gagal ginjal oligurik menyebabkan berkurangnya sekresi kalium. Selain itu, proses patologis yang melibatkan katabolisme dan asidosis metabolik akan meningkatkan kalium serum. Dua mekanisme tersebut dapat dikompensasi oleh aktivasi sistem *renin-angiotensin-aldosterone* (RAA), tetapi dekompensasi terjadi jika LFG turun di bawah nilai kritis sekitar 10 mL/menit (Hoskote *et al.*, 2008).

### 2.2.4 Manifestasi Klinis Hiperkalemia

Hiperkalemia sering kali tidak menunjukkan gejala (asimtomatik), tetapi pasien mungkin mengeluhkan gejala tidak spesifik seperti palpitasi, dispnea, mual, nyeri otot, kelemahan, atau parestesia. Hiperkalemia sedang dan berat dapat

menyebabkan kardi toksisitas yang dapat berakibat fatal (National Kidney Foundation, 2014).

### **2.2.5 Patofisiologi Aritmia pada Hiperkalemia**

Kalium adalah mineral dengan jumlah terbanyak ketiga di dalam tubuh. Sebesar 98% kalium di dalam tubuh tersimpan di intraseluler dan hanya 2% yang berada di ekstraseluler. Sebanyak 80% kalium intraseluler berada di otot dan 20% sisanya tersebar di tulang, hati, dan eritrosit (Cheng *et al.*, 2013). Kalium berperan penting dalam kontraksi otot jantung. Pergerakan ion kalium keluar dan masuk sel bersama dengan ion natrium dan kalsium menciptakan potensial aksi untuk mempertahankan denyut jantung. Potensial aksi sel otot jantung terjadi melalui 5 fase, yaitu fase 0 (depolarisasi cepat), fase 1 (repolarisasi awal), fase 2 (*plateau*), fase 3 (repolarisasi cepat), dan fase 4 (potensial membrane istirahat) (Feher, 2012).

Pada fase 0, permeabilitas membran terhadap kalium berkurang, sehingga natrium dengan cepat masuk ke dalam sel melalui kanal natrium. Masuknya ion natrium ke dalam sel menyebabkan potensial dalam membran sel lebih positif, sehingga menghasilkan depolarisasi cepat. Fase 1 terjadi segera setelah fase 0. Selama fase 1, permeabilitas membran terhadap natrium menurun dan kanal kalium terbuka. Ion kalium keluar dari dalam sel melalui kanal kalium dan menyebabkan repolarisasi awal. Selanjutnya, fase 2 adalah fase *plateau* dari potensial aksi jantung. Permeabilitas membran terhadap kalsium meningkat selama fase ini. Ion kalsium masuk ke dalam sel sementara ion kalium tetap berada di luar sel untuk mempertahankan depolarisasi dan memperpanjang potensial aksi. Permeabilitas membran terhadap kalsium menurun menjelang akhir

fase 2.

Kondisi *plateu* dipertahankan oleh aliran ion natrium masuk ke dalam sel. Natrium masuk ke dalam sel melalui kanal  $\text{Na}^+/\text{Ca}^+$  dan memindahkan tiga ion natrium ke dalam sel ditukar dengan satu ion kalsium yang keluar sel. Sementara itu aliran ion kalium yang keluar membran sel tetap terjadi, sehingga potensial membran menjadi turun (lebih negatif) dan disebut dengan repolarisasi pada fase 3. Fase 4 adalah fase potensial membran istirahat. Potensial membran istirahat sekitar  $-90 \text{ mV}$ . Ion natrium yang berlebihan di dalam sel dan ion kalium yang berlebihan di luar sel dikembalikan ke tempat semula dengan pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , sehingga ion natrium kembali ke luar sel dan ion kalium kembali ke dalam sel (Feher, 2012).

Kadar kalium dipertahankan dalam batas normal dari 3,5-5,0 mmol/L karena kadar kalium di atas normal dapat mempengaruhi elektrofisiologi jantung. Hiperkalemia menjadi membahayakan karena dapat memicu terjadinya aritmia jantung (Weiss *et al.*, 2017). Aritmia jantung didefinisikan sebagai gangguan denyut jantung atau irama jantung. Jantung dapat berdenyut lebih cepat atau lebih lambat dari keadaan normal (Antzelevitch dan Burashnikov, 2011). Hiperkalemia meningkatkan permeabilitas membran miokardia terhadap kalium yang menyebabkan peningkatan repolarisasi. Repolarisasi meningkat dengan meningkatkan konduktansi kanal  $\text{K}^+$  dan memperpendek durasi potensial aksi (Weiss *et al.*, 2017).

#### **2.2.6 Penatalaksanaan Hiperkalemia**

Penanganan hiperkalemia melibatkan tiga tujuan terapi, yaitu (1) untuk menstabilkan membran otot jantung, (2) untuk meningkatkan penyerapan kalium

intraseluler, dan (3) untuk membuang kelebihan kalium dari tubuh. Kemudian, pasien mendapat regimen pemeliharaan untuk mencegah episode hiperkalemia. Pengobatan hiperkalemia menurut *National Kidney Foundation* 2015 dan studi yang dilakukan oleh Adi (2018) seperti pada tabel berikut:

**Tabel 2.1 Pengobatan Hiperkalemia**

Obat	Dosis dan Rute	Mekanisme
Kalsium glukonat 10%	30 mL larutan IV selama 5-10 menit	Stabilisasi potensial membran otot jantung, tidak berefek pada kalium serum
Kalsium klorida 10%	10 mL larutan IV selama 5-10 menit	Stabilisasi potensial membran otot jantung, tidak berefek pada kalium serum
Hipertonik salin (3-5%)	50-250 mL larutan IV	Stabilisasi potensial membran otot jantung, tidak berefek pada kalium serum
Insulin	Insulin reguler 10 unit IV, diikuti pemberian dekstrosa 40% (D40) 50 mL IV	Redistribusi; menggeser kalium ke dalam sel
Reseptor agonis beta-2: Albuterol	10-20 mg aerosol (nebul) atau 0,5 mg dalam 100 mL dekstrosa 5% IV	Redistribusi; menggeser kalium ke dalam sel
Natrium bikarbonat	50 mmol IV selama 5 menit	Redistribusi; menggeser kalium ke dalam sel



Furosemid	40 mg IV (akut) atau oral (kronis)	Ekskresi
Fludrokortison asetat	$\geq 0,1$ mg (mencapai 0,4-1 mg per hari) oral	Ekskresi
Resin penukar kation: Natrium polistiren sulfonat	25-50 g oral atau rektal	Ekskresi; mengikat kalium dan menukar dengan natrium
Resin penukar polimer: Patiromer	8,4; 16,8; atau 25,2 g oral	Ekskresi
Dialisis	Hemodialisis (akut atau kronis); Peritoneal dialisis (kronis)	Pembersihan

### 2.3 Kalsium Glukonat dan Kalsium Klorida

Kalsium digunakan untuk menstabilkan membran otot jantung karena kalsium secara langsung mengantagonis efek kalium. Mekanismenya adalah meningkatkan ambang potensial jantung, sehingga mengembalikan gradien normal antara ambang potensial dan potensial membran istirahat (Lederer, 2018). Kalsium glukonat tersedia dalam sediaan larutan intravena 10% (100 mg/mL) mengandung 9,3 mg/mL unsur kalsium yang diencerkan dalam NS atau D5W. Kalsium klorida mengandung unsur kalsium tiga kali lebih besar daripada kalsium glukonat dimana setiap 1 g kalsium klorida mengandung 273 mg (27,3 mg/mL) unsur kalsium. Dosis kalsium glukonat diberikan sebanyak 30 mL melalui infus selama 5-10 menit. Dosis kalsium klorida 10% sebesar 10 mL larutan intravena selama 5-10 menit. Efek yang ditimbulkan keduanya dalam 1-3 menit dengan

durasi 30-60 menit. Baik kalsium glukonat maupun kalsium klorida tidak berefek terhadap kadar kalium serum hanya berperan untuk mencegah kejadian aritmia (National Kidney Foundation, 2015).

#### **2.4 Hipertonik Salin**

Hipertonik salin membalikkan perubahan EKG pada pasien hiperkalemia yang secara bersamaan juga menderita hiponatremia. Efek tersebut dimungkinkan dimediasi oleh perubahan listrik di kardiomyosit. Penggunaannya masih dibatasi untuk pasien hiperkalemia dengan hiponatremia (Weisberg, 2008). Dosis yang diberikan sebanyak 50-250 mL.

#### **2.5 Insulin**

Insulin menstimulasi pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase yang menggeser kalium ke intraseluler melalui pertukaran dengan natrium dalam perbandingan 2:3. Insulin reguler biasanya diberikan 10 unit injeksi bolus diikuti dengan pemantauan ketat glukosa darah serum. Infus dekstrosa sebanyak 25 g larutan dekstrosa 50% dextrose sering diberikan bersama insulin pada pasien normoglikemia untuk mencegah hipoglikemia. Jika seorang pasien sudah hiperglikemik, glukosa tidak diperlukan (Weisberg, 2008). Efek insulin terlihat dalam waktu 15-30 menit setelah administrasi dengan durasi kerja  $\geq 2$  jam dan dapat diperkirakan akan menurunkan kadar kalium sebesar 0,7 hingga 1,0 mmol/L (Viera dan Wouk, 2015).

#### **2.6 Albuterol/Salbutamol**

Albuterol atau salbutamol adalah golongan obat reseptor agonis beta-2 yang efektif dalam menurunkan kadar kalium. Semua bentuk sediaan termasuk

inhalasi, nebul, dan intravena efektif, namun dosis albuterol nebul yang digunakan sangat tinggi (10–20 mg, normal 0,5 mg). Agonis beta-2 tetap digunakan sebagai terapi tambahan karena aman dan menurunkan kadar kalium secara signifikan sebesar 0,5-1 mmol/L. Efek muncul dalam waktu 30 menit dengan durasi kerja  $\geq$  2 jam (Viera dan Wouk, 2015). Agonis beta-2 menginduksi pemasukan kalium ke intraseluler dengan meningkatkan aktivitas  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase pada otot rangka. Oleh karena itu efek penurunan kalium insulin dan agonis beta-2 bersifat aditif. Efek samping yang dapat timbul adalah takikardia ringan (Shingarev dan Allon, 2010).

## **2.7 Natrium Bikarbonat**

Infus natrium bikarbonat menggeser kalium ekstraseluler ke intraseluler melalui kenaikan pH. Studi menunjukkan penurunan kalium oleh natrium bikarbonat sangat sedikit sebesar 0,35 mmol/L dalam 6 jam pemberian. Oleh karena efikasi yang rendah natrium bikarbonat tidak digunakan sebagai monoterapi, tetapi terapi tambahan utamanya bagi pasien yang mengalami asidosis metabolik (Viera dan Wouk, 2015).

## **2.8 Furosemid**

Furosemid adalah golongan loop diuretik yang menurunkan kadar kalium dengan mengeliminasi kelebihan kalium. Pada pasien dengan fungsi ginjal yang cukup, loop diuretik (misalnya furosemide) dalam kombinasi dengan diuretik tiazid dapat digunakan untuk ekskresi kalium. Onset aksi adalah 15 hingga 60 menit. Deplesi volume yang diinduksi diuretik dapat menyebabkan penurunan aliran nefron distal dan mengurangi ekskresi kalium (Erin dan Lee, 2017).

## 2.9 Polistiren Sulfonat

Polistiren sulfonat adalah golongan resin penukar ion. Resin polistiren sulfonat dapat mengembang dalam usus dan memungkinkan pertukaran kalium dengan ion kelompok reaktif pada resin yaitu natrium atau kalsium. Oleh karena itu polistiren sulfonat tersedia dalam bentuk natrium polistiren sulfonat dan kalsium polistiren sulfonat. Ion natrium atau kalsium ditukar dengan ion kalium dalam saluran usus. Sebagian besar proses tersebut terjadi di usus besar, tempat sekresi kalium terbesar di saluran pencernaan. Saat polistiren sulfonat sampai di usus ion natrium atau kalsium dilepaskan dan ditukar dengan ion kalium. Polistiren sulfonat dengan kalium yang terikat dikeluarkan dalam feses (Chaitman *et al.*, 2016).

Natrium polistiren sulfonat dapat diberikan secara oral (30 mg) atau per rektal (60 mg). Setiap gram resin akan mengikat 0,65 mmol kalium *in vivo*. Natrium polistiren sulfonat sering diberikan bersamaan dengan laksatif, seperti sorbitol untuk menghindari sembelit karena resin. Penurunan kadar kalium sebesar 1 mmol/L dalam waktu 24 jam (Weisberg, 2008). Kalsium polistiren sulfonat diberikan dalam dosis 15-30 g per hari dan dapat menurunkan kadar kalium serum sekitar 1 mmol/L dalam waktu 24 jam. Keunggulan kalsium polistiren sulfonat dibandingkan natrium polistiren sulfonat karena menghindari retensi natrium dan sebagai suplemen kalsium (Yu *et al.*, 2017).

## 2.10 Patiromer

Patiromer adalah bubuk suspensi dalam air untuk pemberian oral. Bahan aktifnya adalah kalsium sorbitex patiromer, yang mengandung patiromer, suatu polimer pengikat kalium yang tidak diserap dengan *counterion* kalsium-sorbitol. Dengan mengikat kalium dalam lumen saluran pencernaan, patiromer mampu

meningkatkan ekskresi kalium feses, penurunan kadar kalium sebesar 0,65 hingga 1,23 mmol/L. Obat ini adalah pilihan untuk pasien dengan PGK dan pasien diabetes dengan kalium serum > 5 mmol/L yang menerima pengobatan penghambat ACE, ARB, atau penghambat aldosteron. Dosis awal 8,4 g/hari dapat ditingkatkan setelah 1 minggu sesuai kadar kalium serum dengan dosis maksimal 25,2 g/hari (Erin dan Lee, 2017).

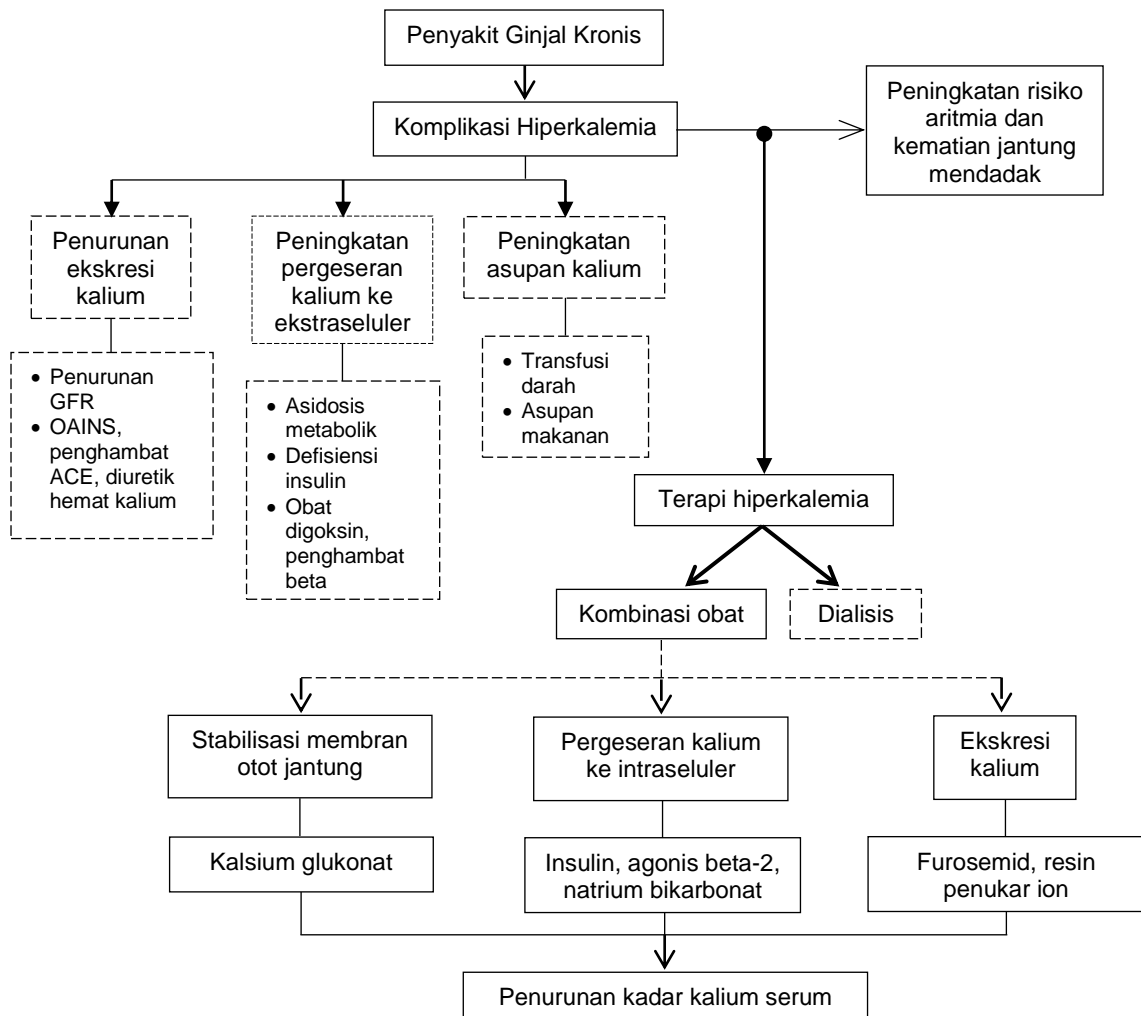
### **2.11 Hemodialisis**

Hemodialisis adalah metode pilihan untuk menghilangkan kalium dari tubuh saat terapi obat tidak adekuat untuk menurunkan kalium serum. Kalium turun lebih dari 1 mmol/L dalam 60 menit pertama hemodialisis dan total 2 mmol/L dengan 180 menit. Ada kontroversi mengenai apakah dialisis untuk hiperkalemia berat memicu presidensi ventrikel yang serius. Oleh karena kemungkinan itu, pasien yang didialisis untuk hiperkalemia berat harus menjalani pemantauan EKG secara terus menerus (Weisberg, 2008).

## BAB 3

### KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

#### 3.1 Kerangka Konsep Penelitian



#### Keterangan:

<span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 30px; height: 15px;"></span>	: Variabel yang diteliti	—————	: Contoh
<span style="border: 1px dashed black; display: inline-block; width: 30px; height: 15px;"></span>	: Variabel yang tidak diteliti	●————→	: Penanganan
————→	: Menyebabkan	————→	: Penatalaksanaan
————→	: Mekanisme	-----→	: Tujuan terapi

Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian

### 3.2 Penjelasan Kerangka Konsep Penelitian

PGK menyebabkan komplikasi hiperkalemia. Hiperkalemia adalah bentuk gangguan keseimbangan elektrolit dengan berbagai penyebab. Hiperkalemia pada pasien PGK terjadi melalui mekanisme penurunan ekskresi kalium, pergeseran kalium intraseluler ke ekstraseluler, dan peningkatan asupan kalium. Penurunan ekskresi kalium pada PGK terjadi karena penurunan LFG dan penggunaan obat-obatan seperti OAINS dan penghambat ACE. Pergeseran kalium intraseluler ke ekstraseluler dapat terjadi pada pasien yang mengalami asidosis metabolik, diabetes melitus, serta penggunaan obat-obatan seperti digoksin dan penghambat beta. Asupan kalium dapat meningkat melalui asupan makanan maupun transfusi darah.

Hiperkalemia terjadi saat kadar kalium serum  $> 5,0$ ;  $> 5,5$ ; atau  $> 6,0$  mmol/L. Hiperkalemia menjadi kondisi medis yang serius dikarenakan dapat menyebabkan perubahan elektrofisiologi jantung, seperti aritmia jantung. Aritmia dapat memicu terjadinya kematian jantung mendadak. Oleh karena itu, diperlukan terapi untuk penanganan hiperkalemia. Penatalaksanaan terapi hiperkalemia meliputi penggunaan kombinasi obat dan dialisis.

Tujuan terapi kombinasi obat adalah untuk stabilisasi membran otot jantung, menggeser kalium ekstraseluler ke intraseluler, dan ekskresi kalium secara bersamaan. Obat yang digunakan untuk menstabilkan membran otot jantung adalah kalsium glukonat. Pergeseran kalium ekstraseluler ke intraseluler dapat dilakukan dengan pemberian insulin, agonis beta-2, dan natrium bikarbonat. Obat yang digunakan untuk mengekskresikan kalium keluar tubuh adalah furosemid dan golongan resin penukar ion. Penggunaan kombinasi obat mampu menurunkan kadar kalium serum. Kadar kalium serum yang diukur sebelum dan

setelah pemberian terapi kombinasi obat digunakan untuk mengevaluasi efektivitas kombinasi obat.

### **3.3 Hipotesis Penelitian**

Penggunaan kombinasi obat untuk hiperkalemia efektif dalam perbaikan kadar kalium serum pada pasien PGK dengan hiperkalemia.



## **BAB 4**

### **METODE PENELITIAN**

#### **4.1 Rancangan Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan metode pengumpulan data secara retrospektif dan prospektif. Pemantauan yang dilakukan pada penelitian ini adalah adanya perbaikan kadar kalium serum setelah pemberian kombinasi obat untuk hiperkalemia. Sumber data yang digunakan adalah data sekunder berupa data rekam medis pasien PGK dengan hiperkalemia.

#### **4.2 Populasi dan Sampel**

##### **4.2.1 Populasi**

Populasi pada penelitian ini adalah pasien PGK dengan hiperkalemia yang mendapat terapi kombinasi obat selama periode tahun 2017-2019.

##### **4.2.2 Sampel**

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah seluruh data terapi kombinasi obat untuk hiperkalemia beserta kadar kalium serum pasien sebelum dan setelah pemberian terapi kombinasi obat. Sampel diambil dengan metode *simple random sampling*. Sampel diambil dari data rekam medis pasien yang telah memenuhi kriteria inklusi pada penelitian ini.

##### **4.2.3 Kriteria Inklusi**

1. Pasien PGK rawat inap dengan hiperkalemia *pre* hemodialisis.
2. Pasien yang memiliki data kadar kalium serum.

3. Pasien berusia  $\geq 15$  tahun (Kemenkes RI, 2013).
4. Pasien yang menerima terapi kombinasi obat untuk hiperkalemia.

#### 4.2.4 Kriteria Eksklusi

Pasien hiperkalemia bukan komplikasi PGK.

#### 4.3 Besar Sampel

Besar sampel ditentukan dengan rumus yaitu (Dahlan, 2010):

$$n_1 = n_2 = 2 \left( \frac{(Z\alpha + Z\beta)S}{X_1 - X_2} \right)^2$$

Keterangan:

$n_1 = n_2$  = besar sampel

$Z\alpha$  = deviat baku alfa, kesalahan tipe I

$Z\beta$  = deviat baku beta, kesalahan tipe II

$S$  = simpang baku

$X_1 - X_2$  = selisih minimal rerata yang dianggap bermakna

Penelitian ini dianggap memiliki simpang baku 0,5 mmol/L (Anggraini *et al.*, 2016), kesalahan tipe I sebesar 5% (1,64), kesalahan tipe II sebesar 10% (1,28), dan rerata minimal yang dianggap bermakna adalah 0,5 mmol/L. Maka besar sampel dapat dihitung:

$$n_1 = n_2 = 2 \left( \frac{(Z\alpha + Z\beta)S}{X_1 - X_2} \right)^2$$

$$n_1 = n_2 = 2 \left( \frac{(1,64 + 1,28)0,5}{0,5} \right)^2 = 8,52 \sim 9$$

Dengan demikian besar sampel masing-masing kelompok adalah 9 sampel.

#### **4.4 Variabel Penelitian**

##### **4.4.1 Variabel Terikat**

Variabel terikat pada penelitian ini adalah kadar kalium serum pada pemberian terapi kombinasi obat pada pasien PGK dengan hiperkalemia.

##### **4.4.2 Variabel Bebas**

Variabel bebas pada penelitian ini adalah kombinasi obat untuk hiperkalemia.

#### **4.5 Lokasi dan Waktu Penelitian**

Penelitian telah dilakukan di Ruang Rekam Medis dan Instalasi Rawat Inap I RSUD Dr. Saiful Anwar serta Unit Rekam Medis RS Lavalette Malang. Penelitian telah dilaksanakan pada bulan Maret-Mei 2019.

#### **4.6 Bahan dan Alat/Instrumen Penelitian**

##### **4.6.1 Alat Pengolahan Data**

Penelitian ini menggunakan alat SPSS versi 24.0 yang merupakan aplikasi untuk memproses berbagai macam data meliputi modifikasi data, analisis statistik deskriptif, analisis sederhana maupun kompleks, pembuatan grafik, dan pembuatan tabulasi frekuensi.

##### **4.6.2 Rekam Medis**

Penelitian ini menggunakan jenis data sekunder berupa rekam medis yang berisi catatan dan dokumen tentang identitas pasien, pemeriksaan, pengobatan, tindakan, dan pelayanan lain yang diberikan kepada pasien.

#### **4.6.3 Lembar Pengumpulan Data**

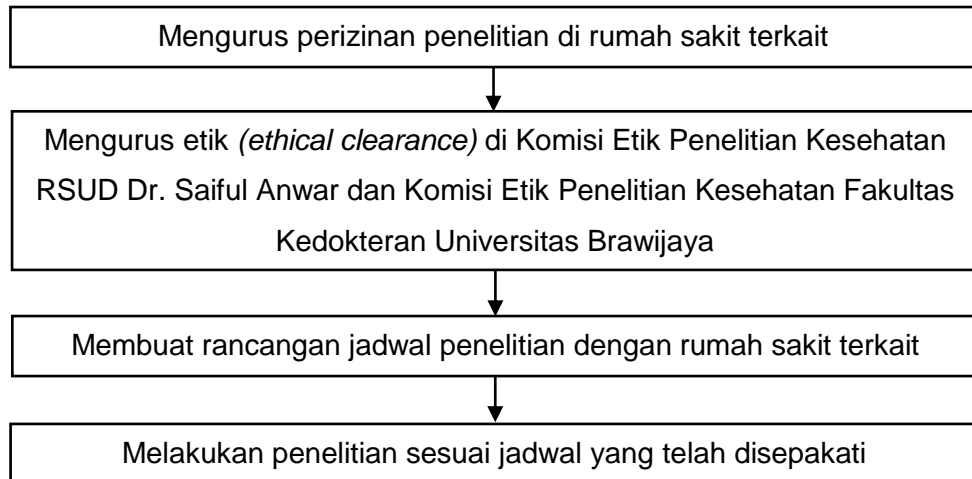
Lembar yang digunakan untuk mencatat data rekam medis pasien oleh peneliti.

#### **4.7 Definisi Istilah/Operasional**

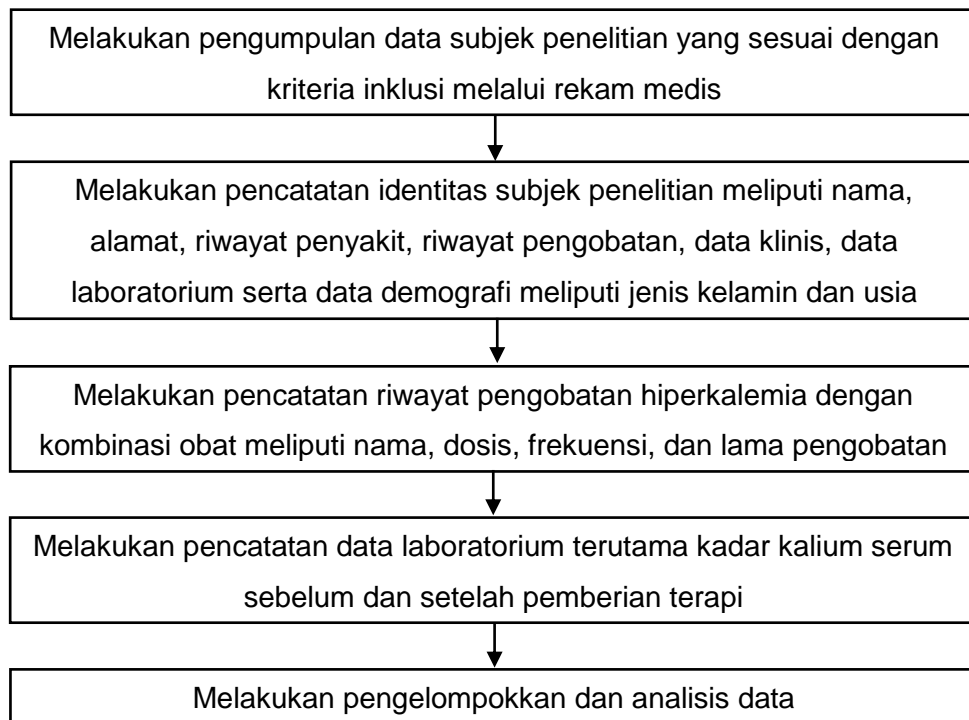
1. Pasien PGK dengan hiperkalemia merupakan pasien yang menderita PGK dengan komplikasi hiperkalemia.
2. Hiperkalemia adalah kondisi dengan kadar kalium serum  $> 5,0$  mmol/L.
3. Efektivitas merupakan tercapainya sasaran atau tujuan yang telah ditentukan sebelumnya. Efektivitas dalam penelitian ini dapat dilihat dari perbaikan kadar kalium serum setelah pemberian kombinasi obat untuk hiperkalemia.
4. Pasien yang tergolong ke dalam kelompok A adalah pasien hiperkalemia yang menerima terapi kombinasi obat yaitu kalsium glukonat, Actrapid® HM, dan D40%.
5. Pasien yang tergolong ke dalam kelompok B adalah pasien hiperkalemia yang menerima terapi kombinasi obat yaitu kalsium glukonat, Actrapid® HM, D40%, dan Ventolin® Nebules.
6. Pasien yang tergolong ke dalam kelompok C adalah pasien hiperkalemia yang menerima terapi kombinasi obat yaitu kalsium glukonat, NovoRapid®, dan D40%.
7. Pasien yang tergolong ke dalam kelompok D adalah pasien hiperkalemia yang menerima terapi kombinasi obat yaitu kalsium glukonat, Humulin® R, dan D40%.

## 4.8 Prosedur Penelitian

### 4.8.1 Prosedur Operasional



### 4.8.2 Prosedur Pengambilan Sampel



## 4.9 Analisis Data

Hasil pemeriksaan laboratorium kadar kalium serum pasien dianalisis dengan uji hipotesis T berpasangan dan uji *one way ANOVA*. Uji T berpasangan

digunakan untuk membandingkan data laboratorium kadar kalium serum sebelum (*pre*) dan setelah (*post*) pemberian kombinasi obat pada masing-masing kelompok sampel. Uji *one way ANOVA* digunakan untuk membandingkan rata-rata perubahan kadar kalium serum antara kelompok sampel yang diteliti. Sebelum dilakukan uji T berpasangan perlu dilakukan uji normalitas serta pada uji *one way ANOVA* perlu dilakukan uji normalitas dan uji homogenitas.

Uji normalitas data yang digunakan adalah uji Shapiro-wilk karena besar sampel untuk masing-masing kelompok kurang dari 50. Hipotesis  $H_0$  merupakan data berdistribusi normal dan  $H_a$  merupakan data berdistribusi tidak normal. Pengambilan keputusan berdasarkan  $\text{Sig. (p)} > 0,05$  maka  $H_0$  diterima dan  $H_a$  ditolak sedangkan  $\text{Sig. (p)} < 0,05$  maka  $H_0$  ditolak dan  $H_a$  diterima (Oktaviani dan Notobroto, 2014). Uji kesamaan varian (homogenitas) menggunakan *Levene's test*. Uji ini digunakan untuk mengetahui apakah varian kelompok sampel homogen. Pengambilan keputusan berdasarkan  $\text{Sig. (p)} > 0,05$  maka  $H_0$  diterima dan  $H_a$  ditolak sedangkan  $\text{Sig. (p)} < 0,05$  maka  $H_0$  ditolak dan  $H_a$  diterima dimana  $H_0$  adalah varian yang homogen sedangkan  $H_a$  adalah varian yang berbeda. Apabila data berdistribusi normal dan memiliki varian yang homogen maka akan dilakukan uji *one way ANOVA*. Namun, apabila data berdistribusi tidak normal maka harus dilakukan transformasi data. Data akan dikelompokkan menjadi empat kategori berdasarkan jenis obat untuk hiperkalemia yang diterima pasien.

## **BAB 5**

### **HASIL PENELITIAN**

#### **5.1 Hasil Penelitian**

Hasil penelitian dari pengambilan data rekam medis pasien PGK dengan hiperkalemia di Instalasi Rawat Inap I dan Rekam Medis RSUD Dr. Saiful Anwar serta Unit Rekam Medis RS Lavalette Malang selama bulan Maret-Mei 2019 didapatkan 47 data rekam medis yang memenuhi kriteria inklusi. Data yang diperoleh dari rekam medis adalah data demografi (nama, usia, jenis kelamin), profil pengobatan, dan hasil pemeriksaan laboratorium. Pada penelitian ini, diamati profil pengobatan untuk terapi hiperkalemia dan hasil laboratorium kadar kalium serum sebelum dan setelah pemberian terapi kombinasi obat. Dari 47 rekam medis pasien diperoleh 78 data sebagai subjek penelitian.

##### **5.1.1 Data Demografi**

Berdasarkan data yang didapatkan dari 47 rekam medis terdapat sebesar 21 pasien pria (44,7%) dan 26 (55,3%) pasien wanita (lihat tabel 5.1 dan gambar 5.1). Pasien yang dilibatkan pada penelitian ini dibagi menjadi 6 kategori usia yaitu rentang usia 26-35 tahun, rentang usia 36-45 tahun, rentang usia 46-55 tahun, rentang usia 56-65 tahun, rentang usia 66-75 tahun, dan rentang usia 76-85 tahun. Dari total pasien 47, ditetapkan 4 pasien (8,5%) dalam rentang usia 26-35 tahun, 10 pasien (21,3%) rentang usia 36-45 tahun, 13 pasien (27,7%) rentang usia 46-55 tahun, 13 pasien (27,7%) rentang usia 56-65 tahun, 6 pasien (12,8%) rentang usia 66-75 tahun, dan 1 pasien (2,1%) rentang usia 76-85 tahun (lihat tabel 5.1 dan gambar 5.2).

Berdasarkan pola penggunaan terapi kombinasi obat untuk hiperkalemia yang digunakan pasien PGK dengan hiperkalemia dapat dikelompokkan menjadi empat kelompok yaitu kelompok A, B, C, dan D. Terapi yang paling banyak digunakan yaitu kelompok A (60,2%), sedangkan yang paling sedikit digunakan yaitu kelompok D (5,1%) (lihat tabel 5.1 dan gambar 5.3).

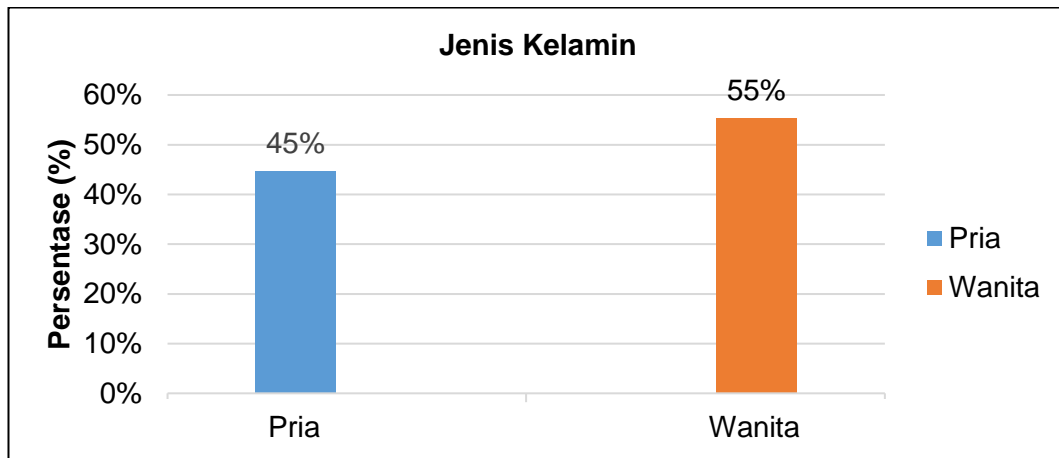
**Tabel 5.1 Distribusi Pasien berdasarkan Demografi**

<b>Jenis Kelamin</b>	<b>n</b>	<b>Persentase (%)</b>
Pria	21	44,7
Wanita	26	55,3
Total	47	100,0
<b>Usia</b>		
26-35	4	8,5
36-45	10	21,3
46-55	13	27,7
56-65	13	27,7
66-75	6	12,8
76-85	1	2,1
Total	47	100,0
<b>Kombinasi Obat untuk Hiperkalemia</b>		
Kelompok A	47	60,2
Kelompok B	19	24,4
Kelompok C	8	10,3
Kelompok D	4	5,1
Total	78*	100,0

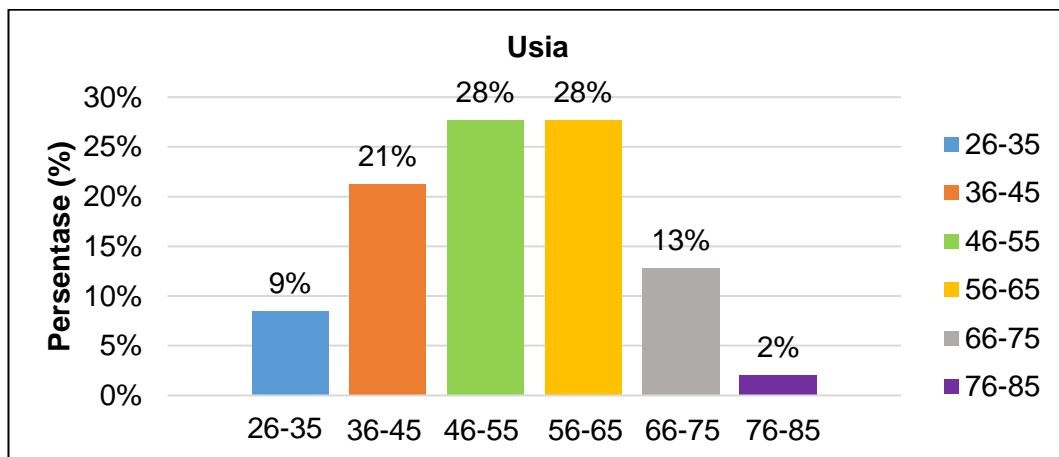
*Keterangan:*

*\* Dari 47 pasien diperoleh 78 data koreksi hiperkalemia karena satu pasien dapat menerima lebih dari satu kali terapi pada kelompok terapi yang sama dan/atau lebih dari satu kombinasi obat untuk hiperkalemia.*

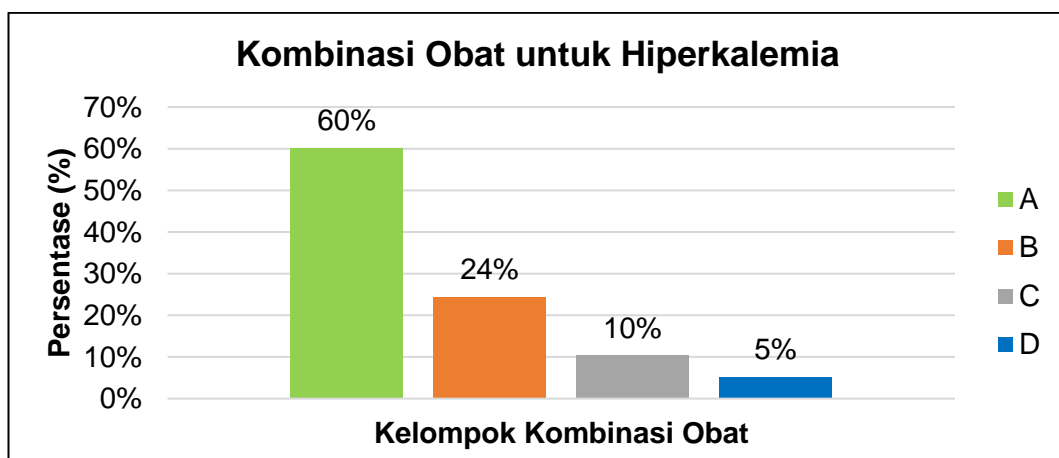




**Gambar 5.1 Persentase Jenis Kelamin Pasien PGK dengan Hiperkalemia**



**Gambar 5.2 Persentase Usia Pasien PGK dengan Hiperkalemia**



**Gambar 5.3 Persentase Jenis Kelamin Pasien PGK dengan Hiperkalemia**

### 5.1.2 Rerata Perubahan Kadar Kalium Serum Pasien

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas kombinasi obat dalam penatalaksanaan hiperkalemia pada pasien PGK dengan melihat perubahan kadar kalium serum pasien. Perubahan kadar kalium serum dapat dilihat dari selisih kadar kalium serum pasien sebelum dan setelah menerima kombinasi obat untuk hiperkalemia. Rerata perubahan ( $\Delta p$ ) kadar kalium serum menunjukkan besarnya penurunan kadar kalium serum masing-masing kelompok kombinasi obat dalam sekali pemberian terapi (lihat tabel 5.2).

**Tabel 5.2 Rerata Perubahan Kadar Kalium Serum Masing-Masing Kelompok Kombinasi Obat**

No.	Kelompok	Nama Obat	$\Delta p$ (mmol/L)	n
1.	A	Kalsium glukonat, Actrapid® HM, D40%	0,62	47
2.	B	Kalsium glukonat, Actrapid® HM, D40%, Ventolin® Nebules	0,72	19
3.	C	Kalsium glukonat, NovoRapid®, D40%	1,03	8
4.	D	Kalsium glukonat, Humulin® R, D40%	0,84	4

*$\Delta p$ : rerata perubahan kadar kalium serum (mmol/L); Actrapid® HM: mengandung larutan netral dari monokomponen insulin manusia (rekombinan DNA asli) 100 IU/mL; NovoRapid®: mengandung insulin aspart 100 IU/mL; Humulin® R: insulin bolus/short-acting insulin, mengandung insulin manusia reguler (rekombinan DNA asli) 100 IU/mL; Ventolin® Nebules: mengandung salbutamol sulfat 2,5 mg/2,5 mL.*

## 5.2 Analisis Data

### 5.2.1 Perbandingan Kadar Kalium Serum Sebelum dan Setelah Koreksi Hiperkalemia

Uji yang dilakukan untuk menganalisis adanya perbedaan kadar kalium serum sebelum dan setelah pasien menerima terapi kombinasi obat adalah uji T berpasangan. Uji T berpasangan dapat dilakukan apabila data berdistribusi

normal. Oleh karena itu, sebelumnya dilakukan uji normalitas. Uji normalitas yang digunakan adalah uji Shapiro-wilk karena besar sampel sampel tiap kelompok kurang dari 50.

Pada uji normalitas yang dilakukan terhadap sampel dari keempat kelompok kombinasi obat didapatkan data dari kelompok A, B, C, dan D berdistribusi normal yaitu  $p > 0,05$  (lihat tabel 5.3), baik data kadar kalium serum sebelum maupun setelah koreksi hiperkalemia. Selanjutnya, dilakukan uji T berpasangan terhadap keempat kelompok sampel dengan hasil yang disajikan pada tabel 5.4.

**Tabel 5.3 Hasil Uji Normalitas pada Kadar Kalium Serum Sebelum dan Setelah Koreksi Hiperkalemia**

Variabel		<i>p</i>	Keterangan
Kelompok A	<i>Pre</i>	0,444	Berdistribusi normal
	<i>Post</i>	0,279	Berdistribusi normal
Kelompok B	<i>Pre</i>	0,480	Berdistribusi normal
	<i>Post</i>	0,063	Berdistribusi normal
Kelompok C	<i>Pre</i>	0,549	Berdistribusi normal
	<i>Post</i>	0,319	Berdistribusi normal
Kelompok D	<i>Pre</i>	0,170	Berdistribusi normal
	<i>Post</i>	0,929	Berdistribusi normal

**Tabel 5.4 Hasil Uji T Berpasangan pada Kadar Kalium Serum Sebelum dan Setelah Koreksi Hiperkalemia**

Variabel		n	Rerata±s.b	Perbedaan Rerata±s.b	<i>p</i>
Kelompok A	<i>Pre</i>	47	6,56±0,59	0,62±0,58	0,000
	<i>Post</i>	47	5,93±0,80		
Kelompok B	<i>Pre</i>	19	6,89±0,74	0,72±0,61	0,000
	<i>Post</i>	19	6,18±1,00		
Kelompok C	<i>Pre</i>	8	6,92±0,95	1,03±0,52	0,001
	<i>Post</i>	8	5,89±1,06		
Kelompok D	<i>Pre</i>	4	7,20±0,21	0,84±0,73	0,106
	<i>Post</i>	4	6,36±0,90		

Berdasarkan tabel 5.4 dapat diketahui bahwa terdapat penurunan kadar kalium serum setelah koreksi hiperkalemia yang signifikan secara statistik ( $p < 0,05$ ) pada kelompok kombinasi obat A, B, dan C. Sementara itu, pada kelompok D juga terdapat penurunan kadar kalium serum setelah koreksi hiperkalemia tetapi penurunannya tidak signifikan secara statistik ( $p > 0,05$ ).

### 5.2.2 Perbandingan Perubahan Kadar Kalium Serum antar Kelompok Kombinasi Obat

**Tabel 5.5 Hasil Uji Normalitas pada Perubahan Kadar Kalium Serum antar Kelompok Kombinasi Obat**

Variabel	$p$	Keterangan
Kelompok A	0,137	Berdistribusi normal
Kelompok B	0,144	Berdistribusi normal
Kelompok C	0,823	Berdistribusi normal
Kelompok D	0,813	Berdistribusi normal

Uji hipotesis *one way ANOVA* dilakukan terhadap keempat kelompok kombinasi obat yang mampu menurunkan kadar kalium serum. Uji hipotesis ini bertujuan untuk mengetahui kelompok kombinasi obat yang paling efektif dalam perbaikan kadar kalium serum. Uji normalitas dilakukan sebelum melakukan uji hipotesis *one way ANOVA*. Data selisih kadar kalium serum dari keempat kelompok sampel diuji normalitas menggunakan uji Shapiro-Wilk karena besar sampel tiap kelompok kurang dari 50. Pada uji normalitas yang dilakukan didapatkan hasil distribusi data keempat kelompok sampel adalah normal yaitu  $p > 0,05$  (lihat tabel 5.5). Oleh karena itu memenuhi syarat untuk dilakukan uji hipotesis *one way ANOVA*.

Selain itu, uji *one way ANOVA* juga dilakukan uji kesamaan varian (homogenitas) untuk mengetahui apakah varian kelompok sampel sama

(homogen). Uji homogenitas menggunakan *Levene's test* memberikan hasil  $p = 0,793$  ( $p > 0,05$ ) yang menunjukkan tidak ada perbedaan varian antara kelompok data yang dibandingkan atau dengan kata lain varian data adalah sama.

**Tabel 5.6 Hasil Uji *One Way ANOVA* pada Perubahan Kadar Kalium Serum antar Kelompok Kombinasi Obat**

Variabel		n	Rerata $\pm$ s.b	<i>p</i>
Kelompok Sampel	A	47	0,62 $\pm$ 0,58	0,336
	B	19	0,72 $\pm$ 0,61	
	C	8	1,03 $\pm$ 0,53	
	D	4	0,84 $\pm$ 0,73	

Hasil uji menunjukkan bahwa nilai  $p = 0,336$  yang berarti tidak ada perbedaan signifikan ( $p > 0,05$ ) perubahan kadar kalium serum antara keempat kelompok kombinasi obat untuk hiperkalemia (lihat tabel 5.6). Dengan demikian dapat dikatakan pula bahwa efektivitas kelompok kombinasi obat A, B, C, dan D adalah sama.

## **BAB 6**

### **PEMBAHASAN**

#### **6.1 Pembahasan Hasil Penelitian**

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas penggunaan kombinasi obat dalam penatalaksanaan hiperkalemia pada pasien PGK dengan hiperkalemia di RSUD Dr. Saiful Anwar dan RS Lavalette Malang. Penelitian ini telah dinyatakan laik etik oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Saiful Anwar dengan nomor surat keterangan kelaikan etik 400/039/K.3/302/2019. Penelitian ini juga telah dinyatakan laik etik oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang dengan nomor surat keterangan kelaikan etik 91/EC/KEPK-S1-FARM/03/2019. Pengambilan data dilakukan pada bulan Maret 2019 sampai dengan bulan Mei 2019.

##### **6.1.1 Distribusi Pasien berdasarkan Jenis Kelamin**

Berdasarkan hasil pengambilan data didapatkan sebanyak 47 pasien yang menderita PGK dengan hiperkalemia dan mendapat terapi kombinasi obat. Distribusi pasien berdasarkan jenis kelamin sebanyak 26 orang (55,3%) berjenis kelamin wanita. Jumlah ini lebih banyak dibandingkan pasien pria yaitu 21 orang (44,7%). Prevalensi wanita mengalami PGK lebih tinggi dibandingkan pria disebabkan faktor penurunan LFG yang lebih besar dan peningkatan kejadian albuminuria (Goldberg dan Krause, 2016).

PGK menjadi faktor risiko munculnya hiperkalemia pada pasien karena terjadi penurunan LFG. LFG yang menurun dapat menyebabkan peningkatan kadar kalium serum karena filtrasi dan sekresi kalium rendah. Ketika aldosteron

atau faktor kaliuretik lainnya gagal mempertahankan homeostasis kalium, maka kalium ekstraseluler akan meningkat. Risiko terjadinya hiperkalemia meningkat hingga 5,5 kali pada pasien dengan penyakit ginjal dan 2 kali pada pasien wanita (Turgutalp *et al.*, 2016).

### **6.1.2 Distribusi Pasien Berdasarkan Usia**

Usia yang digunakan sebagai kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien berusia  $\geq 15$  tahun. Sebanyak 47 pasien dikelompokkan dalam 6 kategori usia dengan usia termuda sesuai data yang diperoleh, yaitu pasien berusia 26 tahun. Kategori usia meliputi rentang usia 26-35 tahun, rentang usia 36-45 tahun, rentang usia 46-55 tahun, rentang usia 56-65 tahun, rentang usia 66-75 tahun, dan rentang usia 76-85 tahun. Usia paling banyak adalah kategori rentang usia 46-55 tahun dan rentang usia 56-65 tahun, yaitu masing-masing sebanyak 13 pasien (27,7%).

Perubahan struktural dan fungsional ginjal terjadi seiring dengan bertambahnya usia yang dapat menyebabkan ketidakseimbangan kalium. Penurunan LFG dan fungsi tubular ginjal dapat menyebabkan berkurangnya ekskresi kalium. Risiko hiperkalemia pada pasien dengan penyakit ginjal meningkat pada orang tua dibandingkan dengan pasien yang lebih muda. Selain penyakit ginjal, orang tua dapat menderita beberapa komorbiditas lain. Komorbiditas seperti penyakit jantung dan hipertensi dapat memicu disfungsi tubular ginjal dan penurunan LFG yang menyebabkan berkurangnya ekskresi kalium oleh ginjal (Turgutalp *et al.*, 2016).

### 6.1.3 Kombinasi Obat untuk Hiperkalemia

Obat yang digunakan dalam penatalaksanaan hiperkalemia meliputi kalsium glukonat, Actrapid® HM, NovoRapid®, Humulin® R, D40%, dan Ventolin® Nebules. Dosis terapi untuk setiap pasien dan setiap pemberian obat adalah sama. Dosis kalsium glukonat 100 mg/mL diberikan sebanyak 10 mL, insulin diberikan sebanyak 10 IU bersama dengan 50 mL D40%, dan Ventolin® Nebules 2,5 mg diberikan sebanyak 10 mg. Terapi hiperkalemia pada dua rumah sakit tidak pernah menggunakan obat tunggal melainkan dengan kombinasi obat. Terapi kombinasi obat untuk hiperkalemia yang digunakan pasien pada penelitian ini dikelompokkan menjadi 4 kelompok yaitu kelompok A, B, C, dan D. Terapi kombinasi obat yang paling banyak digunakan adalah kelompok A sebanyak 47 data (60,2%), sedangkan yang paling sedikit digunakan adalah kelompok D dengan 4 data (5,1%).

Kombinasi obat digunakan dalam mengatasi hiperkalemia karena terdapat beberapa tujuan terapi yang hendak dicapai. Keempat kelompok kombinasi obat dan dosis yang diberikan telah sesuai dengan penatalaksanaan hiperkalemia berdasarkan *National Kidney Foundation* 2015. Keempat kelompok kombinasi obat juga menunjukkan adanya perubahan kadar kalium serum setelah pemberian terapi. Rerata perubahan kelompok A, B, C, dan D berturut-turut sebesar 0,62; 0,72; 1,03; dan 0,84 mmol/L. Rerata perubahan kadar kalium serum tersebut menunjukkan besarnya penurunan kadar kalium serum masing-masing kelompok kombinasi obat dalam sekali pemberian terapi. Menurut *American Family Physician* penanganan segera hiperkalemia terdapat tiga tujuan terapi, yaitu 1) untuk menstabilkan miokardia dalam mencegah aritmia; 2) menggeser kalium



ekstraseluler agar masuk ke dalam sel; serta 3) membuang kelebihan kalium dari tubuh (Viera dan Wouk, 2015).

Kalsium intravena diberikan untuk menstabilkan miokardia. Pergeseran kalium secara intraseluler dilakukan menggunakan insulin, agonis beta-2 atau natrium bikarbonat. Insulin diberikan secara intravena diikuti dengan pemberian dekstrosa 50%. Namun untuk pasien di Indonesia digunakan dekstrosa 40%. Agonis beta-2, yaitu salbutamol diberikan secara inhalasi. Pengeluaran kalium dari tubuh juga dapat dilakukan dengan resin penukar ion, seperti natrium atau kalsium polistiren sulfonat yang dapat diberikan secara per oral atau per rektal (Erin dan Lee, 2017).

#### **6.1.4 Hasil Uji Beda Kombinasi Obat untuk Hiperkalemia terhadap Kadar Kalium Serum Pasien**

##### **6.1.4.1 Perbandingan Kadar Kalium Serum Sebelum dan Setelah Koreksi Hiperkalemia**

Penelitian ini mengamati perbaikan kadar kalium serum pasien setelah menerima kombinasi obat manajemen hiperkalemia untuk melihat efektivitas pengobatan. Kadar kalium serum diperoleh dari hasil pemeriksaan laboratorium sebelum dan setelah pasien menerima terapi kombinasi obat. Kombinasi obat yang diterima oleh pasien telah dikelompokkan menjadi empat kelompok sampel yang akan diuji. Uji T berpasangan digunakan untuk menganalisis adanya perbedaan kadar kalium serum sebelum dan setelah pasien menerima terapi kombinasi obat dari masing-masing kelompok sampel. Hasil uji dari kelompok A, B, C, dan D menunjukkan terdapat penurunan kadar kalium serum setelah pemberian terapi kombinasi obat. Nilai  $p$  kelompok A, B, dan C berturut-turut 0,000; 0,000; dan 0,001 yang menunjukkan bahwa penurunan kadar kalium serum ketiga

kelompok tersebut signifikan secara statistik. Sementara itu, kelompok D memiliki nilai  $p = 0,106$  yang menunjukkan penurunan kadar kalium serum kelompok tersebut tidak signifikan secara statistik.

Kombinasi obat kelompok A, B, C, dan D secara keseluruhan menggunakan obat kalsium glukonat, insulin, dan D40%. Perbedaan dari keempatnya adalah jenis insulin yang digunakan serta adanya penambahan Ventolin® Nebules. Efektivitas dari kombinasi obat didukung oleh mekanisme kerja obat untuk mencapai tiga tujuan terapi hiperkalemia. Kalsium mengantagonis kardi toksisitas hiperkalemia dengan menstabilkan membran sel jantung untuk mencegah depolarisasi yang tidak diinginkan. Stabilisasi membran sel jantung dilakukan dengan meningkatkan ambang potensial jantung, sehingga mengembalikan gradien normal antara ambang potensial dan potensial membran istirahat. Kalsium tidak memiliki efek pada penurunan kadar kalium serum. Kalsium intravena yang dapat diberikan adalah kalsium glukonat 10% (100 mg/mL) dengan dosis 10 mL. Mula kerja kalsium glukonat tercapai dalam waktu 5 menit dengan durasi kerja sekitar 30-60 menit (Kovesdy, 2015; Lederer, 2018).

Sebesar 98% kalium tubuh tersimpan di intraseluler dan hanya 2% yang berada di ekstraseluler. Kalium adalah kation intraseluler terbesar dengan konsentrasi 30-40 kali lebih besar daripada konsentrasi kalium ekstraseluler. Kalium berperan penting dalam kontraksi otot jantung pada fase repolarisasi. Tingginya kadar kalium serum pada kondisi hiperkalemia menunjukkan kadar kalium yang lebih besar di darah dibandingkan dengan di dalam sel otot jantung. Kadar kalium serum yang tinggi dapat memicu terjadinya gangguan denyut atau irama jantung (aritmia). Aritmia menjadi kondisi yang membahayakan karena dapat memicu henti jantung yang mengakibatkan kematian. Aritmia terjadi karena

kondisi hiperkalemia meningkatkan repolarisasi. Repolarisasi meningkat dengan meningkatkan konduktansi kanal  $K^+$  dan memperpendek durasi potensial aksi (Weiss *et al.*, 2017).

Insulin mengaktifkan pompa  $Na^+/K^+$ -ATPase di otot rangka, sehingga menyebabkan pergeseran kalium ke intraseluler. Insulin yang paling banyak direkomendasikan adalah insulin kerja pendek dengan dosis insulin intravena 10 unit dan 50 mL dekstrosa (Shingarev dan Allon, 2010). Actrapid® HM dan Humulin® R adalah insulin kerja pendek, sedangkan NovoRapid® adalah insulin kerja cepat yang diberikan pada pasien dalam penelitian ini. Efek insulin dapat terlihat dalam waktu 15-30 menit setelah pemberian dengan durasi kerja  $\geq 2$  jam dan diperkirakan mampu menurunkan kadar kalium serum sebesar 0,7-1,0 mmol/L (Viera dan Wouk, 2015).

Saat ada asupan glukosa insulin akan berikatan dengan reseptornya. Ikatan insulin dengan reseptornya akan memicu peningkatan aktivitas  $Na^+/K^+$ -ATPase pada otot rangka dengan meningkatkan ekspresi pompa  $Na^+/K^+$  di membran plasma. Insulin meningkatkan ekspresi pompa  $Na^+/K^+$  melalui pensinyalan pada jalur yang melibatkan fosfatidilinositol 3-kinase (PI3-K) dan protein kinase atipikal C (PKC) (Ho, 2011). Ikatan insulin dengan reseptornya menyebabkan fosforilasi protein substrat reseptor insulin (IRS-1) yang akan berikatan dengan fosfatidilinositol 3-kinase (PI3-K). Interaksi IRS-1 dengan PI3-K mengarah pada aktivasi PDK1. Selanjutnya, terjadi aktivasi protein kinase atipikal C (PKC) yang mengarah pada aktivasi pompa  $Na^+/K^+$ -ATPase (Palmer, 2015).

Pemberian insulin dalam tatalaksana hiperkalemia disertai dengan pemberian dekstrosa. Dekstrosa diberikan bersama insulin bukan untuk meningkatkan kerja insulin dalam menurunkan kadar kalium serum. Dekstrosa

juga tidak dapat menggeser kalium dari ekstraseluler ke intraseluler. Pemberian dekstrosa bertujuan untuk mencegah terjadinya hipoglikemia pada pasien karena pemberian insulin (Li dan Vijayan, 2014; Viera dan Wouk, 2015; Farina dan Anderson, 2018). Penelitian yang dilakukan Scharfes *et al.* (2012) menyebutkan bahwa sebesar 8,7% pasien rawat inap yang diberikan 10 IU insulin dan 25 g dekstrosa mengalami hipoglikemia. Penelitian lain juga menunjukkan risiko hipoglikemia sebesar 13%, meskipun pasien telah menerima terapi insulin disertai dengan dekstrosa (Apel *et al.*, 2014). Hipoglikemia memiliki pengaruh signifikan terhadap peningkatan lama rawat inap dan mortalitas. Oleh karena itu, pemberian insulin untuk hiperkalemia tetap diikuti dengan pemberian dekstrosa.

Selain sebagai pencegahan terhadap hipoglikemia, dekstrosa dibutuhkan untuk mendukung aktivitas  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase. Dekstrosa atau glukosa akan mengalami proses glikolisis di dalam sel. Pada proses glikolisis, piruvat kinase mengkatalisasi pembentukan ATP dengan mengubah fosfoenolpiruvat menjadi piruvat. Pembentukan ATP oleh piruvat kinase penting untuk memberi energi pada  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase (Pirkmajer dan Chibalin, 2016).

Pada penelitian ini penggunaan insulin untuk terapi hiperkalemia merupakan bentuk penggunaan obat *off-label*. *Off-label* adalah penggunaan obat di luar indikasi yang tertera dalam label, belum ditinjau atau mendapat persetujuan lembaga yang berwenang. Namun, otoritas hukum mengakui kebijakan dokter untuk memberikan obat *off-label* (Dresser dan Frader, 2009). Indikasi insulin yang telah diakui FDA maupun BPOM dan tertera dalam label adalah sebagai terapi diabetes mellitus tipe 1 dan tipe 2 serta ketoasidosis diabetes (Badan POM RI, 2015; ASHP, 2017). *Off-label* insulin telah disepakati dan biasa digunakan oleh praktisi dalam penatalaksanaan hiperkalemia (Institute for Safe Medication

Practices, 2015; Gahart *et al.*, 2019). Penggunaan insulin sebagai terapi hiperkalemia terkait dengan mekanismenya yang dapat mengaktifkan  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase untuk menggeser kalium ekstraseluler ke intraseluler.

Ventolin® Nebules yang mengandung salbutamol atau albuterol dapat mengatasi hiperkalemia dengan menginduksi pergeseran kalium dari ekstraseluler ke intraseluler. Salbutamol meningkatkan aktivitas  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase pada otot rangka melalui jalur seluler yang berbeda dengan insulin. Oleh karena itu tambahan terapi agonis beta-2, seperti salbutamol dengan dosis 10-20 mg bersifat aditif terhadap efek penurunan kadar kalium dari insulin (Shingarev dan Allon, 2010). Efek menurunkan kadar kalium serum sebesar 0,5-1 mmol/L dapat terlihat dalam waktu 30 menit dengan durasi kerja  $\geq 2$  jam (Viera dan Wouk, 2015).

Salbutamol dan insulin bekerja dengan mengaktifkan  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase untuk menggeser kalium dari ekstraseluler ke intraseluler. Namun, keduanya bekerja pada jalur seluler yang berbeda. Salbutamol merangsang reseptor agonis beta-2 pada otot dan hati. Agonis beta-2 merangsang pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase melalui pengaktifan siklik adenosin monofosfat/cAMP, sehingga menggeser kalium dari ekstraseluler ke intraseluler (Kim *et al.*, 2009). Sementara itu, insulin dapat menggeser kalium ke dalam sel dengan merangsang aktivitas antiporter  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  pada membran sel. Aktivitas tersebut mendorong masuknya natrium ke dalam sel yang kemudian mengaktifkan  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase untuk memasukkan kalium ke intraseluler (Li dan Vijayan, 2014).

Agonis beta-2 berikatan dengan reseptornya dan mengaktifkan reseptor agonis beta-2. Reseptor agonis beta-2 yang teraktivasi akan berikatan dengan protein Gs. Protein Gs akan memediasi ikatan reseptor agonis beta-2 dengan adenilat siklase. Stimulasi adenilat siklase akan mengkatalisis perubahan

adenosin trifosfat (ATP) menjadi siklik adenosin monofosfat/cAMP. Peningkatan konsentrasi cAMP intraseluler akan mengaktifkan protein kinase A (PKA). Aktivasi PKA merangsang aktivitas  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase dengan meningkatkan jumlah pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  pada membran plasma (Barisione *et al.*, 2010).

Pada penelitian ini kelompok kombinasi obat A, B, C, dan D mampu menurunkan kadar kalium serum karena berdasarkan mekanisme kerjanya telah memenuhi tujuan terapi hiperkalemia. Hasil *systematic review* yang dilakukan Elliot *et al.* (2010) mengenai evaluasi terapi pada hiperkalemia juga menunjukkan adanya penggunaan kombinasi obat. Hasil studi tersebut menerangkan bahwa terapi untuk menggeser kalium ekstraseluler ke dalam sel yang menggunakan insulin intravena dan agonis beta-2 ketika diberikan bersama-sama adalah lebih efektif dibandingkan pengobatan tunggal. Ketiga kelompok kombinasi obat, yaitu kelompok A, B, dan C terbukti efektif dalam perbaikan kadar kalium serum pasien dilihat dari penurunan kadar kalium serum yang signifikan secara statistik. Namun, hal sebaliknya terjadi pada kelompok kombinasi obat D. Kelompok D memberikan hasil penurunan kadar kalium serum yang tidak signifikan secara statistik. Hasil yang tidak sesuai pada kelompok D dapat disebabkan besar sampel yang tidak memenuhi syarat minimal besar sampel pada penelitian ini, sehingga tidak dapat mewakili populasi.

#### **6.1.4.2 Perbandingan Perubahan Kadar Kalium Serum antar Kelompok Kombinasi Obat untuk Hiperkalemia**

Pada penelitian ini dilakukan analisis terhadap keempat kelompok kombinasi obat untuk mengetahui kombinasi obat yang paling efektif dalam perbaikan kadar kalium serum. Hasil analisis yang dilakukan dengan uji *one way ANOVA* menghasilkan nilai  $p = 0,336$ . Nilai  $p > 0,05$  menunjukkan bahwa tidak ada

perbedaan yang signifikan perubahan kadar kalium serum antara keempat kelompok kombinasi obat untuk hiperkalemia. Berdasarkan hasil tersebut dapat diketahui bahwa tidak ada kombinasi obat yang paling efektif dalam perbaikan kadar kalium serum. Dengan demikian dapat dikatakan pula bahwa efektivitas kelompok kombinasi obat A, B, C, dan D adalah sama.

Hasil tersebut juga menunjukkan bahwa penambahan obat tidak meningkatkan efek penurunan kadar kalium serum. Penggunaan kombinasi kalsium glukonat dengan insulin dan D40% saja telah dapat menurunkan kadar kalium serum. Penelitian yang dilakukan Peacock *et al.* (2018) menyebutkan bahwa pengobatan hiperkalemia sangat bervariasi dan kompleks. Penambahan beberapa obat yang berbeda dimungkinkan dapat meningkatkan efek penurunan kadar kalium serum, namun belum ada data uji coba acak terkontrol/*randomized controlled trials* untuk mendukung pendekatan terapi ini. Oleh karena itu, dibutuhkan lebih banyak studi dan evaluasi terapi untuk penatalaksanaan hiperkalemia.

## **6.2 Implikasi terhadap Bidang Kefarmasian**

Pasien dengan fungsi ginjal menurun dan berlanjut menjadi PGK sangat berisiko mengalami hiperkalemia. Hiperkalemia memiliki efek depolarisasi jantung yang secara langsung dapat menyebabkan aritmia. Aritmia dapat memicu terjadinya *cardiac arrest* yang merupakan penyebab kematian mendadak, sehingga pasien hiperkalemia perlu penanganan segera. Oleh karena itu, diperlukan pemilihan terapi yang efektif dan efisien untuk perbaikan kadar kalium serum pasien.

Terapi kombinasi obat untuk hiperkalemia dengan minimal pemberian kalsium glukonat, insulin, dan D40% efektif dalam perbaikan kadar kalium. Insulin yang digunakan baik Actrapid®, NovoRapid® maupun Humulin® R memiliki efektivitas yang sama. Dengan demikian dokter dan farmasis dapat memiliki pilihan insulin sebagai terapi untuk hiperkalemia dengan menyesuaikan ketersediaan obat dan anggaran biaya fasilitas kesehatan.

Terapi kombinasi obat dengan penambahan Ventolin® Nebules juga memberikan efektivitas pengobatan serupa dengan kombinasi kalsium glukonat dengan insulin dan D40%. Oleh karena itu, dengan pertimbangan efektivitas dan efisiensi biaya pengobatan farmasis dapat menyarankan penggunaan kombinasi obat yang paling minimal. Dengan demikian farmasis dapat mendorong penggunaan obat yang efektif, efisien, dan aman di rumah sakit. Selain membantu dalam penentuan terapi, seorang farmasis juga dapat memantau kadar kalium serum pasien dan data laboratorium lainnya sebagai acuan penghentian terapi atau pengulangan terapi untuk hiperkalemia dan pemantuan efek samping obat.



## **BAB 7**

### **PENUTUP**

#### **7.1 Kesimpulan**

Dari penelitian yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa:

- a. Penggunaan terapi kombinasi obat untuk hiperkalemia pada pasien PGK dengan hiperkalemia yang paling banyak adalah kombinasi kalsium glukonat, Actrapid® HM, dan D40%.
- b. Penggunaan kombinasi obat kalsium glukonat, Actrapid® HM, dan D40%; kalsium glukonat, Actrapid® HM, D40%, dan Ventolin® Nebules; serta kalsium glukonat, NovoRapid®, dan D40%® mampu menurunkan kadar kalium serum pasien dan penurunannya signifikan secara statistik.
- c. Penggunaan kombinasi obat kalsium glukonat, Humulin® R, dan D40% mampu menurunkan kadar kalium serum pasien tetapi penurunannya tidak signifikan secara statistik.
- d. Efektivitas kelima kelompok kombinasi obat untuk hiperkalemia adalah sama.

#### **7.2 Saran**

Saran yang dapat diambil dari penelitian ini adalah diharapkan ada penelitian lebih lanjut dengan metode retrospektif dan prospektif untuk memperbesar besar sampel. Selain itu, penelitian dapat melibatkan kerja sama dengan dokter terkait pemberian kombinasi obat, sehingga kombinasi obat yang digunakan lebih merata dan hasil dapat lebih representatif.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adi D.W. 2018. *Studi Penggunaan Insulin pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik dengan Hiperkalemia di Rawat Inap Rumah Sakit Bhayangkara Surabaya*. Skripsi. Tidak diterbitkan, Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala, Surabaya.
- American Pharmacists Association, 2009. *Drug Information Handbook*, 17<sup>th</sup> Ed., Lexie Comp Inc., Hudson.
- Anggraini P., Rusdi, Ilyas E.I. Kadar Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, dan Kalsium Total Serum Darah serta Hubungannya dengan Tekanan Darah pada Penderita Hipertensi. *Bioma*, 2016, 12(1): 50-66.
- Antzelevitch C. dan Burashnikov A. Overview of Basic Mechanisms of Cardiac Arrhythmia. *Card Electrophysiol Clin*, 2011, 3(1): 23-45.
- Apel J., Reutrakul S., Baldwin D. Hypoglycemia in the Treatment of Hyperkalemia with Insulin in Patients with End-Stage Renal Disease. *Clin Kidney J*, 2014, 7(3): 248-250.
- ASHP. 2019. *AHFS Drug Information 2017*, 1<sup>st</sup> Ed., American Society of Health System Pharmacists, Bethesda.
- Badan POM RI. 2015. Insulin. Pusat Informasi Obat Nasional. <http://pionas.pom.go.id/monografi/insulin>.
- Barisione G., Baroffio M., Crimi E., Brusasco V. Beta-Adrenergic Agonists. *Pharmaceuticals*, 2010, 3: 1016-1044.
- Chaitman M., Dixit D., Bridgeman M.B. Potassium-Binding Agents for the Clinical Management of Hyperkalemia. *Pharmacy and Therapeutics*, 2016, 41(1): 43-50.
- Cheng C., Kuo E., Huang C. Extracellular Potassium Homeostasis: Insights from Hypokalemic Periodic Paralysis. *Semin Nephrol*, 2013, 33(3): 237-247.
- Dahlan M.S. 2010. *Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan*, Ed. 3, Salemba Medika, Jakarta, hal. 68.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2009. *Sistem Kesehatan Nasional*, Jakarta.

- Dresser R. dan Frader J. Off-Label Prescribing: A Call for Heightened Professional and Government Oversight. *Journal of Law, Medicine and Ethics*, 2009, 37(3): 476-486.
- Elliot M.J., Ronksley P.E., Clase C.M., Ahmed S.B., Hemmelgarn B.R. Review: Management of Patients with Acute Hyperkalemia. *Canadian Medical Association Journal*, 2010, 182(15): 1631-1635.
- Erin K. dan Lee C. Updated Treatment Options in the Management of Hyperkalemia. *US Pharmacist*, 2017, 42(2): 15-18.
- Farina N. dan Anderson C. Impact of Dextrose Dose on Hypoglycemia Development Following Treatment of Hyperkalemia. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 2018, 9(6): 323-329.
- Feher J. 2012. *Quantitative Human Physiology*, 2<sup>nd</sup> Ed., Academic Press, Cambridge, p. 528-536.
- Gahart B.L., Nazareno A.R., Ortega M. 2019. *Gahart's 2020 Intravenous Medications: A Handbook for Nurses and Health Professionals*, 36<sup>th</sup> Ed., Elsevier, Cambridge, p. 772.
- Goldberg I. dan Krause I. The Role of Gender in Chronic Kidney Disease. *European Medical Journal*, 2016, 1(2): 58-64.
- Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L., Hirst J.A., O'Callaghan C.A., Lasserson D.S. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos One*, 2016, 11(7): 1-18.
- Ho K. A Critically Swift Response: Insulin-Stimulated Potassium and Glucose Transport in Skeletal Muscle. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6: 1513–1516.
- Hoskote S.S., Ghosh A.K., Joshi S.R. Disorders of Potassium Homeostasis: Pathophysiology and Management. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 2008, 56: 685-693.
- Infodatin. 2017. *Situasi Penyakit Ginjal Kronis*, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, hal. 3-5.
- Institute for Safe Medication Practices. Wrong-Route Incident Involving Insulin and Dextrose Prescribed for Hyperkalemia. *ISMP Canada Safety Bulletin*, 2015, 15(2): 1-4.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2013. *Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Jakarta, hal. 94-96.

Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*, 2013, 3(1): 5-150.

Kim D., Chang S., Yun I., Kwon W., Woo N. Salbutamol to Facilitate Management of Acute Hyperkalemia in Liver Transplantation: A Case Report. *Can J Anesth/J Can Anesth*, 2009, 56:142-146.

Koda-Kimble M.A., Young L.Y., Alldredge B.K., Corelli R.L., Guglielmo B.J., Kradjan W.A., et al. 2009. *Applied Therapeutics: THE CLINICAL USE OF DRUGS*, 9<sup>th</sup> Ed., Lippincott Williams & Wilkins, USA, p. 31-2, 31-4.

Kovesdy C.P. Management of Hyperkalemia: An Update for the Internist. *The American Journal of Medicine*, 2015, 128 (12): 1281–1287.

Kovesdy C.P. Updates in Hyperkalemia: Outcomes and Therapeutic Strategies. *Rev Endocr Metab Disord*, 2017, 18(1): 41-47.

Lederer E. 2018. Hyperkalemia. <https://emedicine.medscape.com/article/240903>.

Li T. dan Vijayan A. Editorial Comment: Insulin for the Treatment of Hyperkalemia: A Double-Edged Sword. *Clin Kidney J*, 2014, 7: 239-241.

National Kidney Foundation. 2014. *Clinical Update on Hyperkalemia*. New York, p. 1-3.

National Kidney Foundation. 2015. *Best Practices in Managing Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease*. New York, p. 6.

Oktaviani M.A. dan Notobroto H.B. Perbandingan Tingkat Konsistensi Normalitas Distribusi Metode Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors, Shapiro-Wilk, dan Skewness-Kurtosis. *Jurnal Biometrika dan Kependudukan*, 2014, 3(2): 127–135.

Palmer, B.F. Regulation of Potassium Homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10: 1050–1060.

Palmer B.F dan Clegg D.J. Diagnosis and Treatment of Hyperkalemia. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2017, 84(12): 934-942.

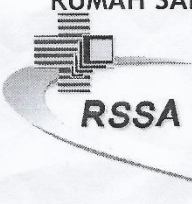
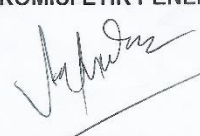
Peacock W.F., Rafique Z., Clark C.L., Singer A.J., Turner S., Miller J. et al. Real World Evidence for Treatment of Hyperkalemia in the Emergency Department (REVEAL–Ed): A Multicenter, Prospective, Observational Study. *The Journal of Emergency Medicine*, 2018, 55(6): 741-750.

- Pirkmajer S. dan Chibalin A.V. Na,K-ATPase Regulation in Skeletal Muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2016, 311: 1–31.
- Rahman M., Shad F., Smith M.C. Acute Kidney Injury: A Guide to Diagnosis and Management. *American Family Physician*, 2012, 86(7): 631-639.
- Simon L.V., Farrell M.W. 2017. *Hyperkalemia*. StatPearls Publishing, Treasure Island. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470284/>.
- Schafers S., Naunheim R., Vijayan A., Tobin G. Incidence of Hypoglycemia Following Insulin-Based Acute Stabilization of Hyperkalemia Treatment. *J Hosp Med*, 2012, 7(3): 239-242.
- Shingarev R. dan Allon M. A Physiologic-Based Approach to the Treatment of Acute Hyperkalemia. *American Journal Kidney Disease*, 2010, 56(3): 578–584.
- The Australian Kidney Foundation. 2015. *Chronic Kidney Disease (CKD) Management in General Practice*, 3<sup>rd</sup> Ed., Kidney Health Australia, Melbourne, p. 35, 38, 41.
- Turgutalp K., Bardak S., Helvacı I., İşgüzar G., Payas E., Demir S., Kiyıkım A. Community-Acquired Hyperkalemia in Elderly Patients: Risk Factors and Clinical Outcomes. *Renal Failure*, 2016, 38(9): 1405-1412.
- Utami D.R. 2015. *Studi Penggunaan Kombinasi Insulin dengan Dekstrosa pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik (PGK) dengan Hiperkalemia (Penelitian Dilakukan di Instalasi Rawat Inap RSUD Sidoarjo)*. Skripsi. Tidak diterbitkan, Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Malang, Malang.
- Viera A.J. dan Wouk N. Potassium Disorders: Hypokalemia and Hyperkalemia. *American Family Physician*, 2015, 92(6): 487-495.
- Wang H., Naghavi M., Allen C., Barber R.M., Bhutta Z.A., Carter A., *et al.* Global, Regional, and National Life Expectancy, All-Cause Mortality, and Cause-Specific Mortality for 249 Causes of Death, 1980-2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 2016, 388: 1459-1544.
- Weisberg L.S. Management of Severe Hyperkalemia. *Critical Care Medicine*, 2008, 36(12): 3246-3251.
- Weiss J.N., Qu Z., Shivkumar K. The Electrophysiology of Hypo- and Hyperkalemia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2017, 10(3): 1-10.

Yu M.Y., Yeo J.Y., Park J.S, Lee C.H, Kim G.H. Long-Term Efficacy of Oral Calcium Polystyrene Sulfonate for Hyperkalemia in CKD Patients. *Plos One*, 2017, 12(3): 1-11.

**Lampiran 1. Surat Pernyataan Laik Etik dari Komisi Etik Kesehatan RSUD**

**Dr. Saiful Anwar**

	<b>RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. SAIFUL ANWAR MALANG</b> Jl. Jaksa Agung Suprpto No.2 Malang <b>KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN</b> TERAKREDITASI SNARS EDISI 1 INTERNASIONAL ☆☆☆☆☆☆ 18 Februari 2018 s.d. 18 Februari 2021 Jl. Jaksa Agung Suprpto No.2 MALANG 65111 Telp. ( 0341 ) 362101, Fax. ( 0341 ) 369384 E-mail : staf-rsu-drsaifulanwar@jatimprov.go.id Website : www.rsusaifulanwar.jatimprov.go.id
<b>KETERANGAN KELAIKAN ETIK PELAKSANAAN PENELITIAN</b>  ("ETHICAL CLEARANCE")  No: 400/039/K.3/302 /2019	
KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN RSUD Dr SAIFUL ANWAR MALANG, SETELAH MEMPELAJARI DENGAN SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN, DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN DENGAN	
JUDUL : EVALUASI EFEKTIVITAS KOMBINASI OBAT DALAM PENATALAKSANAAN HIPERKALEMIA PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIS	
PENELITI UTAMA	: NI LUH PUTU GITA ASRIYANTI
UNIT / LEMBAGA / TEMPAT PENELITIAN	
RSUD Dr. SAIFUL ANWAR MALANG	
<b>DINYATAKAN LAIK ETIK</b>	
MALANG, 15 FEBRUARI 2019	
KETUA TIM KOMISI ETIK PENELITIAN	
	
dr. MOHAMMAD SAIFUR ROHMAN, SpJP (K)., PhD	

**Lampiran 2. Surat Pernyataan Laik Etik dari Komisi Etik Kesehatan Fakultas  
Kedokteran Universitas Brawijaya**



**KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI  
UNIVERSITAS BRAWIJAYA  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN**

Jalan Veteran Malang - 65145, Jawa Timur - Indonesia  
Telp. (62) (0341) 551611 Ext. 168; 569117; 567192 - Fax. (62) (0341) 564755  
<http://www.fk.ub.ac.id> e-mail : [kep.fk@ub.ac.id](mailto:kep.fk@ub.ac.id)

**KETERANGAN KELAIKAN ETIK  
("ETHICAL CLEARANCE")**

No. 91 / EC / KEPK – S1 – FARM / 03 / 2019

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA,  
SETELAH MEMPELAJARI DENGAN SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN,  
DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN DENGAN

**JUDUL** : Evaluasi Efektivitas Kombinasi Obat dalam Tatalaksana Hiperkalemia  
pada Pasien Penyakit Ginjal Kronis.

**PENELITI** : Ni Luh Putu Gita Asriyanti

**UNIT / LEMBAGA** : S1 Farmasi – Fakultas Kedokteran – Universitas Brawijaya Malang.

**TEMPAT PENELITIAN** : RS Lavalette Malang.

**DINYATAKAN LAIK ETIK.**



Prof. Dr. dr. Moch. Istiadid ES, SpS, SpBS(K), SH, M.Hum, Dr(Hk)  
NIPK. 20180246051611001

**Catatan :**

Keterangan Laik Etik Ini Berlaku 1 (Satu) Tahun Sejak Tanggal Dikeluarkan  
Pada Akhir Penelitian, Laporan Pelaksanaan Penelitian Harus Diserahkan Kepada KEPK-FKUB Dalam Bentuk Soft Copy.  
Jika Ada Perubahan Protokol Dan / Atau Perpanjangan Penelitian, Harus Mengajukan Kembali Permohonan Kajian Etik  
Penelitian (Amandemen Protokol).



### Lampiran 3. Surat Izin Penelitian di RSUD Dr. Saiful Anwar



PEMERINTAH PROVINSI JAWA TIMUR  
RUMAHSAKIT UMUM DAERAH Dr. SAIFUL ANWAR  
TERAKREDITASI SNARS ED 1 INTERNASIONAL



18 Februari 2018 s.d. 18 Februari 2021  
Jl. Jaksa Agung Suprpto No.2 MALANG 65111  
Telp. (0341) 362101, Fax. (0341) 369384  
E-mail : staf-rsu-drsaifulanwar@jatimprov.go.id  
Website : www.rsusaifulanwar.jatimprov.go.id



Nomor : 070 / 8007 / 302 / 2019  
Sifat : Biasa  
Lampiran : -  
Perihal : Izin Penelitian  
a.n Ni Luh Putu Gita Asriyanti

Malang, 26 MAR 2019  
Kepada

Yth. Wakil Dekan Bidang Akademik  
Universitas Brawijaya  
Jl. Veteran  
di-

MALANG

Menindaklanjuti surat Saudara nomor : 786/UN10.7/AK-TA.PS.FAR/2019 tanggal 25 Januari 2019, perihal sebagaimana tersebut pada pokok surat, dengan ini kami sampaikan bahwa pada prinsipnya kami dapat menyetujui permohonan dimaksud. Selain itu ada beberapa hal yang perlu kami informasikan sebagai berikut :

1. Peneliti wajib menaati peraturan dan tata tertib yang berlaku di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang yaitu :
  - Memakai jas almamater;
  - Tidak mengenakan pakaian dari bahan jeans dan kaos;
  - Kartu Tanda Pengenal harus selalu dipakai selama kegiatan di RSSA;
  - Mengenakan pakaian yang sopan dan layak pakai;
2. Penelitian bisa dilakukan pada bulan Maret s/d April 2019 di Instalasi Rawat Inap I RSUD Dr. Saiful Anwar Malang;
3. Menyerahkan pas foto berwarna ukuran 4 x 6 cm sebanyak 1 (satu) lembar untuk pembuatan Kartu Tanda Pengenal;
4. Besaran biaya:
  - Penelitian : Rp. 75.000,-/orang/minggu/satker;
  - Kartu Pengenal : Rp. 30.000,-/orang;
  - Surat Keterangan Selesai Penelitian : Rp. 10.000,-/orang;
5. Laporan hasil penelitian, agar diserahkan ke Bidang Diklit dan satuan kerja yang dituju di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, sebanyak 2 (dua) expl dan 1 (satu) keping CD.

Adapun untuk pelaksanaan selanjutnya, mohon mahasiswa yang bersangkutan berkoordinasi dengan Bidang Diklit RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

Demikian untuk menjadikan maklum, atas perhatian dan kerjasama Saudara diucapkan terima kasih.

a.n. Direktur RSUD Dr. Saiful Anwar Malang  
Wakil Pendidikan & Pengembangan Profesi





**Dr.dr. M. BACHTIAR BUDIANTO, Sp.B (K) Onk, FINACS**

Pembina Tingkat I  
NIP. 19670725 199603 1 003

Tembusan :

Yth. 1. Direktur RSSA (sebagai laporan)

## Lampiran 4. Surat Izin Pengambilan Data dan Penelitian di RS Lavalette Malang

 <b>rs lavalette</b> NUSAMED HEALTHCARE	Jalan WR Supratman No. 10 Kota Malang, Jawa Timur www.nusamed.co.id	T(0341)482632 F(0341) 470804 E:rsalavette.nsm@gmail.com
Nomor : AA-INSIP / 19.145	Malang, 02 Maret 2019	
Kepada Yth, <b>Dekan Fakultas Kedokteran</b> <b>Universitas Brawijaya</b> Jl. Veteran Kota Malang		
<b><u>PENGAMBILAN DATA &amp; PENELITIAN</u></b>		
Menindaklanjuti Surat No. 786/UN10.7/AK-TA.PS.FAR/2019 Tanggal 25 Januari 2019 tentang Permohonan Ijin Melaksanakan Pengambilan Data. Bersama ini kami sampaikan bahwa pada dasarnya kami menyetujui permohonan tersebut yang dilakukan oleh Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, sebagai berikut :		
Nama	: Ni Luh Putu Gita Asriyanti	
NIM	: 155070501111026	
Program Studi	: Farmasi – Univ. Brawijaya	
Semester	: 8 (delapan)	
Judul	: Evaluasi Efektifitas Kombinasi Obat dalam Penatalaksanaan Hiperkalemia pada Pasien Penyakit Ginjal Kronis.	
Adapun pengambilan data dapat dilaksanakan dengan ketentuan, sebagai berikut :		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tidak diperkenankan mengambil data keuangan / kinerja Rumah Sakit Lavalette.</li> <li>2. Membayar biaya pengambilan data sebesar Rp 250.000,- maksimal 1 (satu) bulan lamanya waktu pengambilan data.</li> <li>3. Setelah selesai pengambilan data, diwajibkan menyerahkan laporan hasil penelitian kepada Rumah Sakit Lavalette, paling lambat 1 (satu) bulan setelah selesai.</li> <li>4. Sanggup mematuhi tata tertib yang berlaku di Rumah Sakit Lavalette, apabila terjadi indisipliner maka mahasiswa dapat dikembalikan ke Kampus dan tidak diperkenankan melanjutkan pengambilan data penelitian.</li> </ol>		
Demikian atas perhatian dan kerjasamanya kami sampaikan terima kasih.		
PT NUSANTARA SEBELAS MEDIKA RUMAH SAKIT LAVALETTE		
		
<b>dr. ABDUL ROKHIM, MARS</b> Kepala Rumah Sakit		

### Lampiran 5. Data Hasil Penelitian

Kelompok	Kombinasi Obat		No.	Kode Sampel	Usia (Tahun)	Kadar Kalium		Selisih
	Nama Obat	Dosis				Pre	Post	
A	Kalsium Glukonat inj 10% Actrapid® HM D40%	10 mL	1.	Tn. AR	39	7,79	6,26	1,53 <sup>a</sup>
		50 mL	2.	Tn. AR	39	6,26	6,47	-0,21 <sup>b</sup>
		10 IU	3.	Tn. AR	39	6,47	6,46	0,01 <sup>a</sup>
			4.	Tn. AR	39	6,46	6,25	0,21 <sup>a</sup>
			5.	Tn. MSS	73	6,93	6,07	0,86 <sup>a</sup>
			6.	Tn. H	40	6,85	6,00	0,85 <sup>a</sup>
			7.	Ny. P	54	6,40	5,77	0,63 <sup>a</sup>
			8.	Ny. S	49	7,58	7,10	0,48 <sup>a</sup>
			9.	Ny. S	49	7,10	6,92	0,18 <sup>a</sup>
			10.	Ny. DAW	39	5,89	3,76	2,13 <sup>a</sup>
			11.	Tn. S	65	6,69	5,93	0,76 <sup>a</sup>
			12.	Tn. S	65	6,17	4,66	1,51 <sup>a</sup>
			13.	Tn. TEL	40	5,36	4,25	1,11 <sup>a</sup>
			14.	Ny. PJ	52	6,28	6,28	0,00 <sup>a</sup>
			15.	Tn. HP	66	5,91	5,46	0,45 <sup>a</sup>
			16.	Ny. YR	51	5,95	5,79	0,16 <sup>a</sup>
			17.	Ny. SL	47	6,60	6,41	0,19 <sup>a</sup>
			18.	Tn. SS	74	6,26	4,70	1,56 <sup>a</sup>
			19.	Ny. IR	38	6,77	5,17	1,60 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Hasil yang menunjukkan ada perbaikan kadar kalium serum setelah pemberian terapi kombinasi obat.

<sup>b</sup> Hasil yang menunjukkan tidak ada perbaikan kadar kalium serum setelah pemberian terapi kombinasi obat.

20.	Ny. SM	64	5,69	5,05	0,64 <sup>a</sup>
21.	Tn. MSD	26	6,78	6,40	0,38 <sup>a</sup>
22.	Tn. I	64	6,35	6,05	0,30 <sup>a</sup>
23.	Tn. I	64	6,05	5,78	0,27 <sup>a</sup>
24.	Ny. B	50	7,52	7,21	0,31 <sup>a</sup>
25.	Ny. SY	47	7,78	7,07	0,71 <sup>a</sup>
26.	Ny. R	55	6,38	5,76	0,62 <sup>a</sup>
27.	Ny. PM	72	6,50	6,64	-0,14 <sup>b</sup>
28.	Tn. RC	61	6,95	6,95	0,00 <sup>a</sup>
29.	Tn. SJ	64	6,02	5,89	0,13 <sup>a</sup>
30.	Ny. SN	52	7,00	6,20	0,80 <sup>a</sup>
31.	Tn. A	33	6,23	5,15	1,08 <sup>a</sup>
32.	Tn. AR	39	6,25	5,94	0,31 <sup>a</sup>
33.	Tn. AR	39	6,25	5,49	0,76 <sup>a</sup>
34.	Tn. AR	39	5,49	4,80	0,69 <sup>a</sup>
35.	Ny. I	61	6,56	6,12	0,44 <sup>a</sup>
36.	Ny. I	61	6,12	5,86	0,26 <sup>a</sup>
37.	Ny. I	61	5,86	5,47	0,39 <sup>a</sup>
38.	Tn. M	40	7,07	5,89	1,18 <sup>a</sup>
39.	Tn. M	40	5,89	5,05	0,84 <sup>a</sup>
40.	Tn. F	41	6,50	4,79	1,71 <sup>a</sup>
41.	Ny. A	58	6,61	7,34	-0,73 <sup>b</sup>
42.	Ny. A	58	7,34	7,13	0,21 <sup>a</sup>
43.	Ny. A	58	7,13	6,96	0,17 <sup>a</sup>
44.	Ny. T	59	7,43	6,59	0,84 <sup>a</sup>
45.	Tn. MS	53	7,43	5,81	1,62 <sup>a</sup>

			46.	Ny. SR	44	7,29	6,18	1,11 <sup>a</sup>
			47.	Ny. L	34	6,31	5,86	0,45 <sup>a</sup>
<b>Rerata</b>						<b>6,56</b>	<b>5,94</b>	<b>0,62</b>

Kelompok	Kombinasi Obat		No.	Kode Sampel	Usia (Tahun)	Kadar Kalium		Selisih
	Nama Obat	Dosis				Pre	Post	
<b>B</b>	Kalsium Glukonat inj 10%	10 mL	1.	Tn. HM	55	6,60	6,04	0,56 <sup>a</sup>
	Actrapid® HM	50 mL	2.	Tn. HM	55	6,04	6,21	-0,17 <sup>b</sup>
	D40%	10 IU	3.	Tn. HM	55	6,21	6,30	-0,09 <sup>b</sup>
	Ventolin® Nebules 2,5 mg	10 mg	4.	Tn. HM	55	6,30	4,37	1,93 <sup>a</sup>
			5.	Ny. ST	59	6,90	6,67	0,23 <sup>a</sup>
			6.	Tn. K	67	7,50	6,52	0,98 <sup>a</sup>
			7.	Ny. S	49	7,74	6,92	0,82 <sup>a</sup>
			8.	Ny. S	49	5,80	3,61	2,19 <sup>a</sup>
			9.	Tn. S	65	7,14	6,73	0,41 <sup>a</sup>
			10.	Ny. SH	41	8,81	8,49	0,32 <sup>a</sup>
			11.	Ny. PJ	52	5,99	5,73	0,26 <sup>a</sup>
			12.	Ny. SA	46	6,52	6,30	0,22 <sup>a</sup>
			13.	Tn. MSD	26	6,54	5,58	0,96 <sup>a</sup>
			14.	Tn. MSD	26	7,35	6,78	0,57 <sup>a</sup>
			15.	Ny. B	50	7,21	6,19	1,02 <sup>a</sup>
			16.	Tn. J	56	6,71	5,55	1,16 <sup>a</sup>
			17.	Tn. SJ	64	7,32	6,65	0,67 <sup>a</sup>
			18.	Tn. N	60	6,78	6,29	0,49 <sup>a</sup>

			19.	Ny. M	29	7,63	6,55	1,08 <sup>a</sup>
<b>Rerata</b>						<b>6,90</b>	<b>6,18</b>	<b>0,72</b>

Kelompok	Kombinasi Obat		No.	Kode Sampel	Usia (Tahun)	Kadar Kalium		Selisih
	Nama Obat	Dosis				Pre	Post	
E	Kalsium Glukonat inj 10% NovoRapid® D40%	10 mL	1.	Ny. SI	67	6,24	5,34	0,90 <sup>a</sup>
		50 mL	2.	Ny. SL	47	6,41	5,23	1,18 <sup>a</sup>
		10 IU	3.	Ny. SL	47	5,63	4,70	0,93 <sup>a</sup>
			4.	Tn. SO	57	8,40	7,40	1,00 <sup>a</sup>
			5.	Tn. SO	57	7,40	7,10	0,30 <sup>a</sup>
			6.	Ny. K	58	8,10	6,70	1,40 <sup>a</sup>
			7.	Ny. K	58	6,70	4,70	2,00 <sup>a</sup>
			8.	Ny. PI	76	6,50	6,00	0,50 <sup>a</sup>
Rerata						6,92	5,90	1,03

Kelompok	Kombinasi Obat		No.	Kode Sampel	Usia (Tahun)	Kadar Kalium		Selisih
	Nama Obat	Dosis				Pre	Post	
D	Kalsium Glukonat inj 10% Humulin® R D40%	10 mL	1.	Ny. D	55	6,90	4,23	2,67 <sup>a</sup>
		50 mL	2.	Tn. AM	38	7,36	7,33	0,03 <sup>a</sup>
		10 IU	3.	Tn. AM	38	7,33	5,13	2,20 <sup>a</sup>
			4.	Ny. IR	38	7,23	6,77	0,46 <sup>a</sup>
Rerata						7,21	6,37	0,84

## Lampiran 6. Hasil Uji Statistik

### 1. Hasil Uji Normalitas

#### a. Hasil Uji Normalitas Kelompok A

Tests of Normality						
	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kadar Kalium Pre	.096	47	.200*	.976	47	.444
Kadar Kalium Post	.136	47	.030	.971	47	.279

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

#### b. Hasil Uji Normalitas Kelompok B

Tests of Normality						
	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kadar Kalium Pre	.073	19	.200*	.973	19	.841
Kadar Kalium Post	.180	18	.127	.902	18	.063

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

#### c. Hasil Uji Normalitas Kelompok C

Tests of Normality						
	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kadar Kalium Pre	.217	8	.200*	.934	8	.549
Kadar Kalium Post	.199	8	.200*	.905	8	.319

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

#### d. Hasil Uji Normalitas Kelompok D

Tests of Normality						
	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kadar Kalium Pre	.297	4	.	.831	4	.170
Kadar Kalium Post	.173	4	.	.985	4	.929

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

2. Hasil Uji Beda Kadar Kalium Serum Sebelum dan Setelah Koreksi Hiperkalemia

a. Hasil Uji T Berpasangan Kelompok A

**Paired Samples Statistics**

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Kadar Kalium	Pre	6.5638	47	.59610	.08695
	Post	5.9391	47	.80809	.11787

**Paired Samples Test**

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Devia tion	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Kadar Kalium Pre - Post	.6246 8	.5822 6	.0849 3	.4537 2	.7956 4	7.3 55	46	.000

b. Hasil Uji T Berpasangan Kelompok B

**Paired Samples Statistics**

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Kadar Kalium	Pre	.8305	19	.03807	.00897
	Post	.1831	19	.06507	.01534

**Paired Samples Test**

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Devia tion	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Kadar Kalium Pre - Post	.6474 5	.0968 5	.0228 3	.5992 9	.6956 2	28. 361	17	.000

c. Hasil Uji T Berpasangan Kelompok C

**Paired Samples Statistics**

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Kadar Kalium	Pre	6.9225	8	.95802	.33871
	Post	5.8963	8	1.06787	.37755

**Paired Samples Test**

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Devia tion	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Kadar Kalium Pre - Post	1.026 25	.5266 9	.1862 1	.5859 3	1.466 57	5.5 11	7	.001



## d. Hasil Uji T Berpasangan Kelompok D

**Paired Samples Statistics**

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Kadar Kalium	Pre	7.2050	4	.21079	.10540
	Post	6.3650	4	.90161	.45080

**Paired Samples Test**

	Paired Differences				t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference			
				Lower Upper			
Kadar Kalium Pre - Post	.84000	.73462	.36731	-.32894 2.00894	2.287	3	.106

## 3. Hasil Uji Beda Antar Kelompok Kombinasi Obat untuk Hiperkalemia

## a. Hasil Uji Normalitas

**Test of Normality**

	Kelompok Sampel	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Perubahan Kadar Kalium	Kelompok A	.109	47	.200*	.963	47	.137
	Kelompok B	.128	19	.200*	.926	19	.144
	Kelompok C	.155	8	.200*	.961	8	.823
	Kelompok D	.198	4	.	.965	4	.813

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

## b. Hasil Uji Homogenitas

**Test of Homogeneity of Variance**

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Perubahan Kadar Kalium	Based on Mean	.345	3	74	.793
	Based on Median	.305	3	74	.822
	Based on Median and with adjusted df	.305	3	72.316	.822
	Based on trimmed mean	.350	3	74	.790

c. Hasil Uji *One Way* ANOVA**Descriptives**

Perubahan Kadar Kalium Serum								
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Kelompok A	47	.6247	.58226	.08493	.4537	.7956	-.73	2.13
Kelompok B	19	.7163	.60931	.13979	.4226	1.0100	-.17	2.19
Kelompok C	8	1.0263	.52669	.18621	.5859	1.4666	.30	2.00
Kelompok D	4	.8400	.73462	.36731	-.3289	2.0089	.03	1.67
Total	78	.6992	.59259	.06710	.5656	.8328	-.73	2.19

**ANOVA**

Selisih Kadar Kalium					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1.202	3	.401	1.147	.336
Within Groups	25.838	74	.349		
Total	27.040	77			